



TESIS DOCTORAL

LA HEMOFILTRACIÓN VENOVENOSA CONTINUA DE ALTO Y MUY ALTO VOLUMEN PUEDE AUMENTAR LA SUPERVIVENCIA EN EL PACIENTE SEPTICO

Francisco Cota Delgado
Dpto. de Medicina Interna
Málaga, 2015



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: Francisco Cota Delgado

 <http://orcid.org/0000-0002-8334-5340>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización

pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





**-SHOCK SEPTICO
-REANIMACION PRECOZ
-HEMOFILTRACION DE ALTO Y
MUY ALTO VOLUMEN**

“ EL QUE SALVA UNA VIDA SALVA AL MUNDO “ TORA JUDIA

AGRADECIMIENTOS

A mi Jefa de Servicio la Doctora Maria Victoria de la Torre Prados por su enorme profesionalidad , afán investigador y trabajo infatigable

Al Dr Ángel García Alcántara por su apoyo constante desde mi llegada a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Clinico de Málaga y su enorme Humildad

Al Dr Luis Ruiz del Fresno uno de los Padres Estadísticos del Proyecto y Referente Ético

A la Dra Cristina Salazar Intensivista , coinvestigadora y una gran amiga

A mis Padres que me enseñaron a no rendirme nunca y a levantarme en todo momento

A mis dos grandes amigos Fernando Álvarez y Fernando Palomo por su bonhomía , honestidad , fortaleza y tremenda humanidad de las que dan muestra en el día a día tratando con mimo al ser yacente

Al Paciente crítico y sus familiares allegados que nos aportan a diario excelsas lecciones de vida

A la Legión Española “ con el sagrado juramento de no abandonar jamás un hombre en el campo “ y porque son la máxima expresión de la íntima satisfacción del deber cumplido

Y por último y primero a mi hija Alma Cota cuya sonrisa cómplice inundó de felicidad mi vida

INDICE

ABREVIATURAS
I. INTRODUCCIÓN
1. Definición de conceptos
2. Epidemiología
3. Resumen histórico TCDE
4. Fisiopatología del shock séptico
4.1 Acute kidney injury (AKI),	
4.2 Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y Endotoxina .	
4.3 Síndrome de respuesta de compensación antiinflamatoria (CARS)	
4.4 Síndrome de distress respiratorio agudo (SDRA).	
4.5 Resucitación precoz y cinética del oxígeno: Rivers y Schoemaker . Sistemas de monitorización de presión y volumen	
4.6 Alteraciones Cardiovasculares en Shock Séptico .	
5.-Terapias Continuas de Depuración Extracorpórea y Modelos de experimentación animal .	
6.- Surviving Sepsis Guidelines Campaign: evidencia actual .	
II.- JUSTIFICACIÓN	
III.- OBJETIVOS
IV.- MATERIAL Y MÉTODOS.....

1. Descripción y diseño del estudio

2.- Muestra

2.1 Criterios de Inclusión y Exclusión .

2.2 Diagnóstico de Sepsis grave y Shock Séptico : criterios del American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine 1991 y 2001.

3.- Variables de estudio

3.1 Variables cuantitativas

3.2 Variables categóricas

4.- Tecnología e Instrumentos .

4.1 . Protocolo de Hemofiltración : mecanismo de depuración , monitorización , catéteres y membranas

5. Formato de recogida de variables

6. Periodos de Estudio : Cronograma

7.- Análisis Estadístico de los datos

8.-Aspectos Éticos

V.- RESULTADOS

V1. Resultados Descriptivos .

1 . Perfil de la muestra de pacientes : datos demográficos .

2. Características clínicas de los pacientes

3. Origen de la infección y etiología microbiológica

4. Clasificación del grado de disfunción renal aguda

5. Síndrome de distres respiratorio del adulto

6. Monitorización hemodinámica



V.2 . Resultados por Objetivos .

V.2.1 End Point Primario : análisis de Supervivencia a los 28 días , Hospitalaria y a los 90 días .

V.2.2 End Points Secundarios :

- 1. Disminución del Soporte Vasoactivo a las 96 horas de Tratamiento .**
- 2. Mejoría de la relación PaO₂/FiO₂ a las 96 horas de Tratamiento .**
- 3.- Precocidad de la TCDE y duración de la misma .**
- 4.- Recuperación de la Función Renal .**

VI.- DISCUSIÓN.....
VII.- CONCLUSIONES.....
VIII.- ANEXOS
IX.-BIBLIOGRAFIA.....

ABREVIATURAS

ACCP: American Collage of Chest Physicians

APACHE-II: Acute Physiology and chronic health evaluation II

APC: Proteína C activada

APS: Acute Physiology Score

ATS: American Thoracic Society

BGN: Bacilos Gram Negativos

CARS: Síndrome de respuesta antiinflamatoria compensatoria

CDC: Centers for Disease Control

CID: Coagulación intravascular diseminada

CO: Gasto Cardíaco

SSC: Campaña sobrevivir a la sepsis

DE: Desviación estándar

DMO: Disfunción Multiorgánica

ECA: Ensayo controlado aleatorizado

EGDT: Early Goal Directed Therapy

EMA: Agencia Europea de Medicamentos

ESICM: European Society of Intensive Care Medicine

FDA: Food and Drug Administration

FRA: Fracaso Renal Agudo

FT: Factor tisular

FVL: Factor V Leiden

GAC: Guías de Aplicación Clínica

GRADE: Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation

HAVC: Hemofiltración Arteriovenosa Continua

HDC: Hemodiálisis Continua

HDFVVC: Hemodiafiltración Venovenosa Continua

HFVVC: Hemofiltración Venovenosa Continua

HGB: Hemoglobina

HP: Hemoperfusión

HVHFVVC: Hemofiltración Venovenosa Continua de Alto Volumen

IC: Intervalo de confianza

ICAM: Molécula de adhesión intercelular

IL: Interleuquinas

INF- γ : Interferón gamma

INR: Ratio International Normalizada

IPS: Infection Probability Score

ISF: International Sepsis Forum

LPA: Lesión pulmonar aguda

LPS: Lipopolisacárido

MEDS: Mortality in Emergency Department Sepsis

MOGN: Microorganismos Gram negativos

MOGP: Microorganismos Gram positivos

MPM: Mortality Probability Model

NAVM: Neumonía asociada por Ventilación Mecánica

NF- κ B: Factor Nuclear kappa beta

NO: Óxido nítrico

Ns: No significativo

OR: Odds ratio

PAI-1: Inhibidor del activador del plasminógeno

PAM: Presión arterial media

PAR-1: Protease Activated Receptor-1

PC: Proteína C

PCT: Procalcitonina

PECP: Presión de Enclavamiento Capilar Pulmonar

PG: Polimorfismo Genético

PIRO: Predisposición, Infection, Response, Organ dysfunction

PLF: Plasmaféresis

PROWESS: Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis

PVC: Presión venosa central

RAR: Reducción absoluta de riesgo

RIFLE : CLASIFICACIÓN DISFUNCIÓN RENAL AGUDA

RR: Riesgo relativo

SAPS: Simplified Acute Physiology Score.

SEN: Sociedad Española de Nefrología

SIS: Surgical Infection Society

SCCM: Society of Critical Care Medicine

SDMO: Síndrome de Disfunción Orgánica

SDRA: Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo

SNP: Single Nucleotide Polymorphisms

SOAP: Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Study

SOFA: Sepsis Related Organ Failure Assessment

SRIS: Síndrome respuesta inflamatoria sistémica

TCDE: Terapias Continuas de Depuración Extracorporea

TCRR: Terapias Continuas de Reemplazo Renal

TFPI: Inhibidor de la vía del factor tisular

TM: Trombomodulina

TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa

TSH: Tirotropina o hormona estimulante de la tiroides

TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activada

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

Anexo 1. Guías Sociedad Española de Nefrología (SEN) y niveles de evidencia

Anexo 2. Clasificación RIFLE

Anexo 3. Formulaciones, Variables Hemodinámicas y Valores Referenciales en la Cinética del Oxígeno

Anexo 4. Farmaconutrición en alto volumen

Anexo 5. Ajuste de dosis farmacológicas en alto volumen

Anexo 6. Consentimiento Informado

Anexo7. Protocolo de Hemofiltración

Anexo 8. Scores de gravedad :SOFA

Anexo 9 . Material y Método de Hemofiltración



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

I. INTRODUCCIÓN

I INTRODUCCIÓN

La sepsis constituye en la actualidad la principal causa de muerte en los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y su incidencia ha aumentado en los últimos años. Afecta aproximadamente a un millón de europeos al año, de los cuales fallecen unos 200.000 [4], Representa además una de las patologías prevalentes que motiva consulta en las áreas de urgencias y requiere ingreso en las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI), y es la primera causa de muerte no coronaria en estas unidades y el principal caballo de batalla de la medicina intensiva contemporánea. Además, la sepsis representa una enorme carga social y económica para el sistema sanitario dado los elevados costos que genera y las repercusiones a medio y largo plazo en la calidad de vida de los pacientes [3].

1. Definición de conceptos : síndrome de respuesta inflamatoria sistémica , sepsis grave , shock séptico , síndrome de disfunción orgánica y Terapias continuas de depuración extracorpórea .

Durante décadas se han empleado conceptos que han generado confusión, el punto de inflexión se produce en el año 1991 [6], año en el cual el American Collage of Chest Physicians (ACCP) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM) patrocinó la Conferencia de Consenso que sirvió para unificar las definiciones vigentes actuales y corroborar posteriormente en el 2001 [7]. La unificación terminológica ha dado valor a las investigaciones epidemiológicas, a la comparación entre los diferentes hospitales y al conocimiento real de la incidencia del problema.

El **síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS)** se definió, por consenso, como la presencia al menos de dos de los siguientes cuatro criterios:

- Temperatura mayor de 38,3 ° o menor de 36° C
- Frecuencia cardiaca mayor de 90 latidos por minuto,
- Frecuencia respiratoria mayor de 20 respiraciones por minuto, o Presión arterial de CO2 menor de 32 mm Hg,
- Recuento de leucocitos mayor de 12000 mm³ o menor de 4000 por mm³ o cifra de cayados superior al 10% .

Se alcanzaron acuerdos en las definiciones de:

Sepsis: Cuando el SIRS es debido a una infección y está documentada a nivel clínico y/o microbiológico .

Sepsis grave (SG): Es la sepsis que se acompaña de disfunción orgánica, hipotensión o incremento del ácido láctico en sangre como reflejo de un estado de perfusión inadecuada ó insuficiente .

Shock Séptico (SS): Es la hipotensión inducida por la sepsis y que pese a una reposición vigorosa con fluidos, persiste y se acompaña de déficit en la perfusión o disfunción orgánica. Como tal podemos asumir la falta de respuesta al aporte rápido de 20 ml/Kg de cristaloides, o bien necesidad de fármacos vasoconstrictores para mantener la perfusión arterial [7].

Síndrome de Disfunción Multiorgánica: presencia de funciones orgánicas alteradas en un paciente con una enfermedad aguda, necesitando mantener la homeostasis con una o varias intervenciones terapéuticas .

Por otro lado, unas definiciones consensuadas de los principales tipos de infección (neumonía, infección del torrente circulatorio, sepsis relacionada con catéter vascular, infecciones abdominales, infecciones urinarias, infecciones de herida quirúrgica y de tejidos blandos) como las de infecciones hospitalarias , pueden servir en la práctica clínica para establecer el diagnóstico de sepsis ya que el criterio básico es la presencia de infección.

HEMOFILTRACIÓN CONTINUA :

El fundamento de esta técnica consiste en hacer pasar un flujo de sangre a través de un filtro de alta permeabilidad y compatibilidad biológica . El mecanismo físico utilizado

es el convectivo , generándose el volumen de ultrafiltración como resultado de la presión a través de la membrana (generada entre el compartimento vascular y el efluente del filtro) y el cociente de de ultrafiltración (K_{uf}) de la membrana utilizada en cuestión . El volumen de ultrafiltración generado excede las necesidades de pérdida de peso del paciente , por lo que necesitaremos reponer (pre ó post filtro) adecuando el balance . La depuración realizada será igual al volumen de ultrafiltración.

HEMODIÁLISIS CONTINUA

Se utiliza la difusión como mecanismo físico de membrana . Por el compartimento del efluente del filtro hacemos pasar un flujo lento continuo de líquido de diálisis a contracorriente del flujo sanguíneo , de esta forma enfrentamos la sangre con el baño de diálisis a través de una membrana de baja permeabilidad , consiguiendo difusión de moléculas de pequeño tamaño , siendo ineficaz para moléculas de mediano tamaño . Al ser el mecanismo difusivo el paso de agua a través de la membrana es pequeño , no necesitando reponer volumen .

HEMODIAFILTRACIÓN CONTINUA

Combina las dos técnicas anteriores combinando difusión y convección . En este caso utilizamos un filtro de alta permeabilidad , por lo que conseguimos también eliminar moléculas de peso molecular medio y alto , con un corte que podría estar en torno a los 30000 daltons variando según el tipo de membrana utilizado . La elevada tasa de ultrafiltración generada hace necesaria la reposición al igual que en la modalidad de hemofiltración venovenosa continua pura .

2. Epidemiología

Uno de los principales estudios epidemiológicos de la sepsis se desarrolló por el Centers for disease Control (CDC) en el año 1990 [12]. En él se recopilaron los casos de septicemia en pacientes mayores de un año desde 1978 a 1987 en Estados Unidos. Se apreciaba un incremento de la incidencia de septicemia de 73,6 casos por 100.000 habitantes a 175,9 casos por 100.000 habitantes (un 139%). Este aumento fue más marcado en el grupo poblacional con edad mayor o igual a 65 años alcanzando un 162%. La incidencia de sepsis grave varía según los estudios y la población estudiada. En la población francesa la incidencia de sepsis grave se ha cuantificado en 95 casos/100.000 habitantes [10], en Australia-Nueva Zelanda en 77 casos/100.000 habitantes [15], y en Inglaterra-País de Gales-Irlanda del Norte en 51 casos/100.000 habitantes [8]. En Estados Unidos la incidencia de sepsis grave se ha estimado en cerca de 300 casos/100.000 habitantes, lo que supone un millón de casos de sepsis cada año [9].

Esteban y col [13] evaluaron la incidencia de sepsis en adultos en un área de 580.000 habitantes de Madrid, en tres hospitales del sur de Madrid durante un periodo de 4 meses del año 2003. Se identificaron 646 pacientes con sepsis, dando una incidencia de 333 casos por 100.000 habitantes y año, afectando al 4,5% en los pacientes hospitalizados. El origen de la infección fue pulmonar en el 50%, urinario o ginecológico en el 19%, y gastrointestinal en el 16%. El 29% desarrollaron sepsis grave (incidencia de 97 casos por 100.000), y el 9% shock séptico (incidencia de 30 por 100.000). Más de la mitad de los casos de sepsis grave fueron atendidos fuera de UCI.

La mortalidad hospitalaria fue del 13% en los pacientes con sepsis, 28% con sepsis grave, 46% shock séptico. Fallecieron en el hospital el 30% de los que ingresaron en UCI y el 42% de los que recibieron ventilación mecánica. En España se estima que mueren cada año unas 17.000 personas por sepsis y 1.400 diarias en todo el mundo.

En un estudio español de varios hospitales, publicado por Blanco y cols. [16] sobre la incidencia y mortalidad en la SG, donde participaron 14 UCIS españolas pertenecientes a 13 hospitales con un total de 164 camas de UCI, la incidencia fue del 12,4%, con una mortalidad dentro de la UCI del 48,2% y a nivel hospitalario del 54,3%. El 27,4% de los

que fallecieron lo hicieron en las primeras 48 horas, lo que sugiere un retraso en el diagnóstico, en la resucitación inicial y en el comienzo de un tratamiento antimicrobiano adecuado; la mediana de estancia hospitalaria fue de 24 días, el 50% de las infecciones fueron bacilos GRAM negativos y la causa más común de origen de la infección fue la neumonía. La evolución hacia fallo multiorgánico, estimado mediante la escala SOFA , en los fallecidos fue significativamente mayor a los que sobrevivieron.

La mortalidad de la sepsis grave se encuentra entre el 28% y el 50% en los diferentes trabajos publicados, dependiendo del tipo de microorganismo causal, el lugar de la infección, edad, sexo, morbilidades, gravedad de la enfermedad y genotipo del paciente [10, 13,]. Estas cifras de incidencia y mortalidad de la sepsis grave superan las de otras enfermedades con un gran impacto social como el cáncer de mama o el SIDA [18, 19] .

A pesar de los potentes antimicrobianos que disponemos, de los avances en las técnicas de soporte vascular , tratamiento quirúrgico y soporte respiratorio ; la mortalidad de la sepsis grave y el shock séptico continúan siendo muy elevada. Las cifras de Mortalidad por Shock Séptico oscilan entre el 40-60% . [6] siendo en algunas series más elevadas. Esta mortalidad aunque puede reducirse con una reanimación precoz [10] y con un tratamiento antibiótico adecuado , continúa siendo muy elevada, falleciendo gran número de pacientes tratados por un mecanismo de “inflamación perpetuado en el Tiempo “ que lleva a la Disfunción Multiorgánica. En algunos de ellos, las morbilidades pueden explicar la fatal evolución. No obstante, en muchos casos no tenemos una explicación clara de por qué algunos pacientes que sufren una sepsis grave evolucionan mal o por qué algunos enfermos con sepsis progresan a sepsis grave y shock séptico (aproximadamente la mitad de los casos) mientras otros con similar terapéutica y condiciones clínicas no lo hacen. El desarrollo de la Investigación Genética y nuevos Sistemas de Estratificación del paciente crítico (“Sistema Piro“) serán de ayuda en un futuro muy próximo .

Las principales sociedades científicas internacionales del paciente crítico editaron en 2004 unas guías diagnósticas y terapéuticas para intentar reducir en un 25% en el año 2009, la mortalidad de los pacientes con sepsis grave ó shock séptico, actualizándose en el año 2008: American Association of Critical-Care Nurses, American College of Chest Physicians (ACCP), American College of Emergency Physicians (ACEP), American

Thoracic Society (ATS), Australian and New Zealand Intensive Care Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), European Respiratory Society (ERS), International Sepsis Forum (ISF) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM) y la Surgical Infection Society (SIS) [20, 21].

En España mediante el estudio EDUSEPSIS [22] publicado en el 2008, se comprobó en una cohorte de 59 UCIS, que tras la implantación de las medidas recomendadas por la campaña sobrevivir a la sepsis se redujo la mortalidad de un 44% a un 39,7% y salvar hasta 500 vidas al año con la aplicación de esta SSC a nivel nacional. Recientemente obtuvimos datos esperanzadores de los autores de la campaña sobrevivir a la sepsis que, después de dos años desde la introducción de sus protocolos, han demostrado reducir la mortalidad intrahospitalaria por sepsis del 37% al 30,8% [23]. Sin embargo, esta tasa de mortalidad sigue siendo muy elevada.

En Andalucía [24] se analizó la incidencia de sepsis grave y shock séptico en 21 unidades de cuidados intensivos con el objetivo de desarrollar un proceso asistencial de mejora que permitiera introducir cambios en la práctica clínica de los diferentes niveles asistenciales. Desde una metodología prospectiva, con la participación de varios centros, descriptiva y de intervención se desarrolló este proyecto en el periodo de octubre de 2005 a noviembre de 2006. Se analizaron los pacientes ingresados en las UCIS por sepsis grave y/o shock séptico y se relacionaron los resultados con el tipo de hospital, época estacional, motivo de ingreso y género. Tras la intervención del programa educacional “Sobrevivir en la sepsis” se valoró la mortalidad. Un total de 4176 pacientes ingresaron durante seis meses en 21 UCIS andaluzas, 46% en hospitales comarcales, 34% en los de segundo nivel y 20% en tercer nivel. La edad media fue de $62,5 \pm 16,3$, siendo el 63,7% varones.

Un 75% de los pacientes ingresados fueron médicos, 20% quirúrgicos y un 5% politraumatizados. La incidencia de sepsis grave y/o shock séptico estuvo presente en el 9,4%, (n=395) en el total de la serie, siendo más elevada en los hospitales de mayor nivel asistencial, tipo II y III con diferencia significativa (7,4% vs 12,5% y 9,3%, $p=0,000$) y en las mujeres (8,5% vs 11,2%, $p=0,000$). La incidencia fue mas baja durante el verano (5,8% vs 9,9%, $p=0,04$) y en los pacientes médicos (8,7% vs 14,2%,

p=0,000). La mortalidad dentro de las unidades tras el programa educacional se redujo de forma significativa (44% vs 34%, p=0,01). Se consideraba pertinente el desarrollo de un proceso asistencial de sepsis que ayudara a mantener la reducción de la mortalidad en la sepsis grave y/o shock séptico en el entorno de las UCIS andaluzas .

Recientemente se ha editado en Andalucía el Proceso Asistencial Integrado de la Sepsis Grave (PAISG) que incluye actividades precoces, dirigidas y con una secuencia determinada: categorización del nivel de gravedad, el traslado a la Unidad Asistencial adecuada, la resucitación inicial, la estabilización y medidas de soporte; acompañadas de características de calidad incorporando las recomendaciones basadas en la evidencia (Medicina Basada en la Evidencia) orientadas hacia la información y seguridad para el paciente, la guía de práctica clínica de la “campana sobrevivir la sepsis”, un uso adecuado de fármacos, una monitorización de la función orgánica y valoración de las secuelas. Así mismo, define las competencias de los diferentes profesionales que intervienen, orientadas hacia las decisiones clínicas y de cuidados, considerando la disponibilidad de unidades de soporte al diagnóstico y tratamiento. Estas intervenciones se pueden evaluar a través de un registro de indicadores de calidad específicos que pueden favorecer oportunidades de mejora para “salvar vidas” [11, 26].

La ventana terapéutica es de una tremenda importancia y la demora en la cadena de tratamiento puede condicionar un pronóstico ominoso. Las TCRR pueden actuar como Terapia de Rescate y en un futuro inmediato ser parte central del Tratamiento (“Concepto de Resucitación Horizontal “ ligado a Purificación Sanguínea) [27]. La precocidad en la aplicación de estas técnicas con su inmenso potencial terapéutico, puede incrementar la ventana terapéutica con el consiguiente beneficio para los pacientes críticos.

La Campaña “Sobrevivir a la sepsis” a nivel nacional y en Andalucía ha supuesto la disminución de la mortalidad en diez puntos, del 52 al 42% a través de unas pautas de actuación clínica a desarrollar en forma de “dos paquetes de actuación básicos”. El paquete de “reanimación inicial” que se debe completar en las primeras seis horas, desde la sospecha de sepsis grave y el “segundo paquete” lo constituyen las medidas a tomar en las primeras 24 horas [27].

Todas las medidas a tomar se podrían agrupar en:

1. Reanimación inicial .

2. Tratamiento de la infección (incluyendo diagnóstico de localización y aislamiento del microorganismo así como administración del antimicrobiano y medidas de erradicación del foco con cirugía sí estuviera indicada).

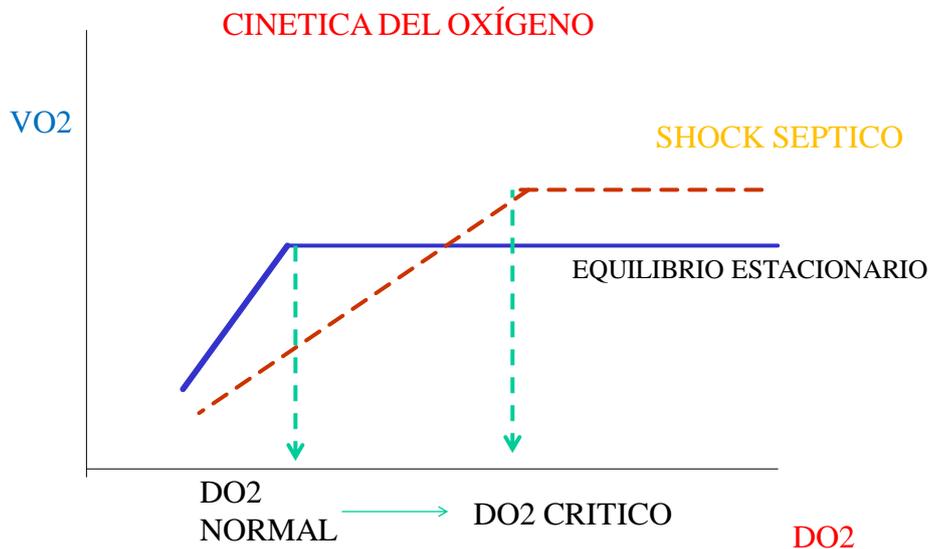
3 Tratamiento de la sepsis (corticoides)

4. Monitorización y tratamiento de soporte .

El tiempo se considera un factor determinante en los resultados obtenidos en los pacientes con sepsis grave y shock séptico , con el tratamiento de soporte estándar de las guías de práctica clínica. Probablemente con las TCRR consigamos aumentar el periodo de tiempo de ventana terapéutica y rescatar pacientes que de otra manera no tendrían opción de mejorar su supervivencia. Todo ligado a los principios de Resucitación de la SSGC [10] , Schoemaker [32] , Estudio de Rivers [17] y los principios fisiopatológicos de la Cinética del Oxígeno en el Paciente Crítico que posteriormente desarrollaremos y profundizaremos .

Nosotros queremos estudiar y en la medida de lo posible plasmar en resultados estadísticamente significativos nuestra intuición clínica de cómo la TCRR y en concreto la HFVVC de Alto Volumen de Ronco et al [21] juegan un papel preponderante en el tratamiento del paciente séptico muy grave, consiguiendo probablemente una disminución de la mortalidad ; todo ello de acuerdo con el Conjunto de Medidas que constituyen “ La Surviving Sepsis “ y siguiendo en todo momento las Guías de Aplicación Clínica [10] .

Figura 1. Cinética del Oxígeno, Concepto DO2 Crítico, Desequilibrio DO2/VO2



Los pacientes críticos presentan inicialmente un estado de alto débito circulatorio en el cual se ven aumentados los requerimientos de Oxígeno , precisando para compensar un aumento del gasto cardiaco y una mejoría en el transporte y la saturación venosa mixta.

Ante la imposibilidad de compensar dichos requerimientos , incluso con medidas de tratamiento extremas (Reanimación Precoz) , se produce el Desequilibrio entre el aporte y consumo de oxígeno (relación DO₂/VO₂) y si no garantizamos mínimamente una relación 3-2,5/1 se produce la muerte mitocondrial y la situación de Disfunción Multiorgánica irreversible . Esto es especialmente cierto en aquellos pacientes mas graves que son los pacientes en situación de fallo de varios órganos .

Se deben garantizar un DO₂ critico adecuado mediante el aporte de volumen , transfusiones sanguíneas , utilización de drogas inotrópicas , erradicación del foco infeccioso , oxigenación adecuada ... hasta aquí el tratamiento estándar ó convencional .

La experiencia Clínica y la literatura científica existente nos permite intuir que dosis elevadas de hemofiltración (superiores a 50 ml/Kgr/h) en aquellos pacientes más graves (HONORÉ) [27] , puede suponer una mejoría pronostica y de supervivencia .

Consideramos que el Tratamiento Depurativo de Alto Volumen, frente al modulador de la inmunidad , aplicado en otros pacientes y en otros estudios como el del Dr Sanchez Izquierdo y cols. en pacientes Politraumatizados Graves en situación de Síndrome de Disfunción Multiorgánica[25] , puede conseguir estos objetivos en el paciente en situación de shock séptico , destacando la precocidad en la instauración de las mismas y sin llegar a una situación de shock séptico refractario . El paciente séptico con mayor disfunción multiorgánica desarrolla posteriormente un cuadro de daño inmunológico (Síndrome CARS: “Compensatory antiinflammatory response síndrome”) que se inicia a la vez que el SRIS [31] Disminución de la actividad defensiva del organismo frente a agentes nocivos, con mala interrelación entre las células de la defensa (Linfocitos B y T) y una disminución severa de la población de células dendríticas (no tan marcada en el paciente Politraumatizado), como se comentará con posterioridad en otros estudios .

No obstante, las nuevas terapias de reemplazo renal continuo y purificación sanguínea pueden considerándose las diferentes indicaciones ser coadyuvantes ó más probablemente parte central del Tratamiento (actualmente Grado de Evidencia E en las GAC SSGC 2008-2012 para TCDE); utilización por ejemplo de hemofiltración de alto Volumen ó hemodiafiltración venovenosa continua con hemoperfusión (membranas de poliximina B) [34] .

Se abre un campo muy extenso de Tratamientos Depurativos Extracorpóreos que podrían utilizarse en multitud de indicaciones y a diferentes dosis dependiendo de la patología del paciente . La complejidad de los pacientes aumenta y el arsenal de métodos diagnósticos y de tratamiento ; debemos trabajar en Equipos Multidisciplinares bien coordinados e interrelacionados que oferten al complejo paciente crítico todas las oportunidades de tratamiento disponibles en el momento actual .

3. Resumen histórico TCDE

Aunque el concepto de diálisis fue empleado por primera vez en el siglo pasado por Graham y Fichz, ha habido que esperar a que Kramer (1977) optimizara los sistemas de hemodiálisis continua (HDC) definidos por Scribner et al. en 1960 . Estos autores utilizaron un nuevo shunt arterio-venoso y la circulación espontánea para pasar la sangre a través de un filtro de placas, y enfrentarla a líquido de diálisis. Debido a lo complicado de los sistemas empleados y al riesgo de contaminación del baño, a pesar de su buen rendimiento en el tratamiento de 10 pacientes con fallo renal agudo (FRA), no se utilizó en la clínica hasta finales de los 70, cuando Kramer , utilizó y divulgó la depuración continua en la modalidad de hemofiltración arteriovenosa continua (HAVC). Desde entonces hasta nuestros días las técnicas continuas de reemplazo renal (TCRR) se han desarrollado fruto de los avances tecnológicos; lo que ha repercutido en una mayor rentabilidad depurativa y en una mayor seguridad para el paciente, esto a su vez ha hecho que las indicaciones dentro del marco de la medicina intensiva se hayan ampliado. La ampliación de éstas y las diferentes variantes técnicas hacen que actualmente sea más adecuado el término técnicas continuas de depuración extracorpórea (TCDE).

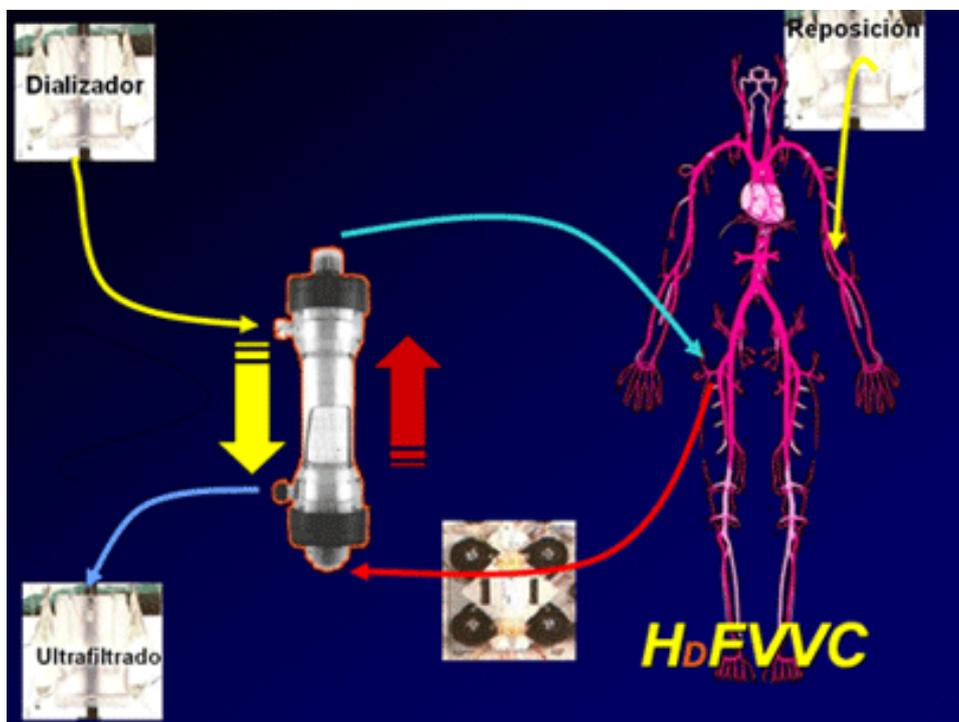


Figura 2 : Circuito TCDE

Se aplicó una impulsión por de la sangre por estos sistemas con bomba peristáltica (1981, Bishchoff) lo que implicaba no precisar de acceso arterial, fuente de la mayor morbilidad de la técnica . En 1984 Geronemus retoma la teoría de Scribner y reintroduce el dializador que, en este caso, ya tiene características de estéril aumentando la seguridad de la técnica denominada hemodiafiltración (HDF). En nuestro país el primer artículo sobre el tema aparece en 1988 (López-Ferré et al.). Pero si bien los avances técnicos han sido relevantes, también lo ha sido el aumento del espectro de indicaciones, que tiene en el síndrome de disfunción multiorgánica el punto más atractivo y conflictivo a la vez.

La obligada relación de las TCDE con el SDMO, ya que el FRA se incluye en él, ha derivado en que numerosos autores demuestren que los mediadores de la teoría humoral de la sepsis (TNF, IL1, IL6, PAF...) se eliminan mediante ultrafiltración y adsorción con estas técnicas (Staubach 1987 , Bellomo 1995, Ronco 1995). Destaca el estudio de Sánchez-Izquierdo et al. (1997), en el que no sólo se confirma la depuración de mediadores, sino que también se objetiva una disminución de los niveles séricos de mediadores distales de la cascada inflamatoria, respecto a casos control, con beneficio en las funciones hemodinámica y respiratoria [25] .

Actualmente nos encontramos con la ausencia de estudios Clase I que asocien estos tratamientos y la eliminación de mediadores inflamatorios con la disminución de la mortalidad de los pacientes con SDMO, aunque existen estudios de Clase IIB (Bagshaw 1992 , Sánchez-Izquierdo 1997) que revelan una tendencia a la disminución de la mortalidad en el grupo de pacientes tratados con TCDE. Como queda reflejado en la literatura, será difícil pasar de este nivel por problemas de tamaño y estratificación muestral . No obstante el desarrollo de nuevos modelos de Experimentación animal , así como Estudios de diversos centros , prospectivos , aleatorizados adecuadamente y bien dirigidos pueden ayudarnos a soslayar el problema , acercándonos a la evidencia deseada .

4. Fisiopatología del shock séptico

Con el inicio del insulto séptico y la activación de los diferentes sistemas de defensa del organismo (cardiovascular , respiratorio , renal , metabólico , inflamatorio e Inmune) se desarrolla el cuadro de sepsis que tiene como punto de partida (más ó menos acentuado) el Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) . Toda esta activación puede llevar a la resolución final del cuadro y la curación ; ó por el contrario a la persistencia del cuadro inflamatorio con desarrollo exponencial, a la disfunción multiorgánica y finalmente a la muerte del paciente .

En un paciente adecuadamente tratado según las Guías de Aplicación Clínica SSGC 2012 [10]; es decir : resucitado , con Antibióticos adecuados e Intervenido Quirúrgicamente si fuera necesario ; puede ocurrir que la hiperestimulación de los anteriores sistemas de defensa mencionados lleven a perpetuar el cuadro de deterioro clínico sistémico a través de la producción masiva de Mediadores Inflamatorios y el fracaso Multiorgánico . Situación que pudiera ser reversible en relación con una ventana de tiempo y siempre que los Tratamientos sean precoces , integrales e innovadores ; ajustándose a la tendencia de la evidencia actual .

4.1 FRACASO RENAL AGUDO (AKI)

Uno de los sistemas dañados es el renal. Tsuyoshi Mori cifra la mortalidad por Fracaso Renal Agudo en torno al 45% . En el contexto del paciente séptico la mortalidad por FRA es del 70% (fracaso multiorgánico) . Al actuar la noxa séptica se produce una activación del Sistema Nervioso Simpático y del Sistema Renina Angiotensina Aldosterona , que lleva a redirigir el flujo sanguíneo a los órganos vitales como son el corazón y el cerebro . El paciente con FRA de origen séptico presenta un estado de catabolismo muy aumentado . La activación de los anteriores sistemas lleva al desarrollo de déficit de perfusión Renal e Isquemia .

El término de nuevo cuño para designar el Fracaso renal agudo es AKI (Acute Kidney Injury “) que está caracterizado por :

- 1.- Desarrollo abrupto (menos de 48 horas).
- 2.- Elevación de la creatinina sanguínea superior al 50% .
- 3.- Oliguria durante un periodo de al menos 6 horas (Diuresis inferior a 0,5ml/kg/h) .

La sepsis es un desencadenante muy frecuente de Fracaso Renal Agudo . En sepsis moderada , severa y shock séptico la incidencia de AKI respectiva es del 19 % , 23% y 51% , en relación sobre todo con la positividad de los cultivos sanguíneos .

Finalmente se produce una vasodilatación sistémica en el paciente séptico , un aumento de la permeabilidad vascular debido a la producción fundamentalmente de Óxido Nítrico (NO) , bradiquininas , citoquinas inflamatorias y cannabinoides que lleva al déficit de perfusión renal y a la isquemia . Se activa también el Sistema Inflamatorio y de la coagulación; lo que lleva al desarrollo y la formación de pequeños trombos (también glomerulares) que constituyen un hallazgo princeps en la génesis de La disfunción multiorgánica .

El estado del paciente séptico claramente es un estado que favorece la coagulación . Con el daño endotelial producido se produce Óxido Nítrico que lleva a la vasodilatación de la arteriola glomerular , con pérdida de la Presión de Filtración del glomérulo y por lo tanto una disminución de la Filtración Glomerular (primeras 24-48 horas del proceso séptico) . En las primeras tres horas de la Sepsis también se produce una Necrosis Tubular Aguda (NTA) apoptótica (BAX y BCL-XL) . Si realmente queremos mejorar la supervivencia en este tipo de pacientes , debemos profundizar en la fisiopatología tratando de entenderla para desactivar selectivamente ó no , los diferentes eslabones de la cadena de cascada inflamatoria .El auténtico reto en el tratamiento del paciente séptico consiste en desarrollar terapias selectivas que pudieran actuar a nivel de los diferentes escalones de la cascada séptica consiguiendo la desactivación del proceso .

Por el momento las Terapias dirigidas con Anticuerpos frente a la endotoxina han fracasado como nuevos tratamientos al no conseguir la mejoría clínica , ni tampoco aumentar la supervivencia .

En los últimos años se han desarrollado y perfeccionado nuevas técnicas de Purificación sanguínea (HFVVC , HVHFVVC , HDFVVC , Hemoperfusión , Plasmafiltración adsortiva continua , Plasmaféresis , ...) .

El primer artículo clínico en relación con las Técnicas de Hemoperfusión con Polimixina fue publicado por AOKI en el año 1994 Claudio Ronco en su artículo del Lancet del año 2000 [21] estableció la importancia de la Hemofiltración Venovenosa Continua en el Paciente séptico , titulando la dosis en 35 MI/Kgr/h (sin ser estadísticamente significativo la tendencia se inclinaba a favorecer la supervivencia en dicho grupo y con esa dosis) . Desarrolló también la “Hipótesis de Concentración pico de mediadores inflamatorios “ , postulaba que la técnica anteriormente mencionada debido a su continuidad a lo largo del tiempo , 24 sobre 24 horas , y aunque no fuera en modo alguno específica ; se encarga de depurar del torrente circulatorio las Citoquinas , tanto pro como antiinflamatorias , con lo que al disminuir el pico de las mismas , pudiera restaurar la situación de homeostasis del organismo . Estas técnicas más que soporte ó terapias de soporte multiorgánico son técnicas de depuración extracorpórea (reciente nomenclatura TCDE) y en definitivas cuentas de tratamiento con mayúsculas . El fracaso renal agudo en el paciente infeccioso representa solo una parte del complejo cuadro clínico . Todo se complica al tener que tener en cuenta la individualidad del paciente con sus morbilidades y fenotipos en este entramado clínico terapéutico .

La hemofiltración cuenta con una ventaja teórica y es que el poro de la membrana a través de un mecanismo de filtración , puede eliminar moléculas superiores a 40000 daltons con las nuevas membranas de polisulfona ; entrando en dicho punto de corte las citoquinas inflamatorias a las que se atribuye un papel importante en el SDMO . Honoré [27] ha finalizado su estudio IVORE (Abril del 2010) en que aleatoriza dos grupos de tratamiento 70 MI/Kgr/h Vs 35 MI/Kgr/h (que el considera como Dosis Renal y no dosis de paciente séptico) , es decir ; en los pacientes sépticos más críticos probablemente a mayor dosis y precocidad de tratamiento los resultados sean mas favorables ; siempre que la inclusión sea buena y el peso de las comorbilidades sea aceptable . Faltan estudios con Hemofiltración Venovenosa Continua que en los objetivos secundarios analicen la calidad de vida a los 60-90 días (su estudio analiza la

mortalidad a los 28 días) . Necesitamos valorar la mortalidad de estos pacientes tanto en el Hospital como a los 60-90 días , así como su calidad de vida .

Los microorganismos más frecuentemente implicados en la sepsis grave y shock séptico son los Gram negativos aunque con los años se ha equilibrado la proporción con los Gram positivos . Nuevos microorganismos complican el escenario como los agentes fúngicos así como virus de nuevo cuño (A1H1) que desarrollan Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (SDRA) .

Tabla I. Dosis en Hemofiltración Venovenosa Continua Honoré and Cols [27]

DOSIS HFVVC	COMENTARIO	EVIDENCIA
Muy Bajo Volumen Inferior a 35ml/Kgr/h	Probablemente inadecuada en UCI	
Bajo Volumen 35-50 ml/Kgr/h	Dosis-Renal-UCI	II, Grado C de Recomendación
Alto Volumen Superior a 50 ml/Kgr/h	Dosis-Sepsis-UCI	v
Muy Alto Volumen 100 A 215 ml/Kgr/h	Dosis-Sepsis-Cardiodepresión	

Así como existe una dosis definida para el SDMO con cierto nivel de evidencia , en el paciente en situación de Shock Séptico , carecemos de Dosis en pacientes con SDRA “puro “ con Etiología neumónica , los cuales pudieran beneficiarse desde nuestra perspectiva investigadora y clínica de dosis inferiores de hemofiltración venovenosa continua (20-25 ml/Kgr/h) . Este subgrupo de pacientes presentan una mortalidad alta y son difíciles de Oxigenar y ventilar , con PaO₂/FiO₂ inferiores a 150-100 , en los mismos las demoras de tratamientos más agresivos pudiera llevar a un notable aumento en la morbimortalidad .

Muchos de los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos de larga data presentan el problema de la Intoxicación Acuosa descrito por Metha y colaboradores [33] que conlleva a exacerbar el cuadro de distres y perpetuar el síndrome de disfunción multiorgánica. Es preciso monitorizar y hacerlo mas precozmente a nuestros pacientes con los diferentes sistemas disponibles (Catéter de Swan-Ganz de gasto cardiaco continuo, sistema Picco , análisis del contorno de pulso: Vigileo y Mostcare) .

4.2 SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA Y ENDOTOXINA :

La Endotoxina tiene un papel central y primordial en el desarrollo del proceso séptico . Constituye el auténtico estímulo que lo dispara todo . Se produce una interacción entre la Célula Eucariótica del huésped y el microorganismo procariota .

El primero en acuñar el término “ Sepsis “ fue Hipócrates . Lo utilizamos también para definir la manifestación clínica de la infección . Richard Pfeiffer fue el primero en aislar en los discos de microbiología la endotoxina . cabe destacar que constituye un desencadenante sensible pero nada específico , pudiendo producirse y liberarse por estímulos no sépticos e incluso en personas sanas (corredores de maratón).

La gravedad de la Infección viene marcada por la respuesta al insulto . Existen sistemas de estratificación como el SISTEMA PIRO (**P**redisposición genética , **I**nsulto séptico , **R**espuesta como puede ser fiebre , leucocitosis , alteraciones de conciencia , aumento del gasto cardiaco y resistencia a la insulina , **O**rgan failure) . Con el inicio de la Sepsis severa comienza el Síndrome de fallo de varios órganos . En situación de Shock Séptico se produce un daño cardiovascular importante e hipoperfusión tisular . Rivers en el artículo del NEJM del 2001 [17] pone de manifiesto como pacientes que presentan valores prácticamente normales de Tensión arterial y diuresis , presentan Hipoperfusión Oculta, como detallaremos con posterioridad.



Figura 3 : Manifestaciones clínicas de la Sepsis

En los tratados de Medicina Intensiva y Anestesiología y Reanimación clásicos y con autores especialistas en el paciente crítico como el Dr Schoemaker [32] se da una gran importancia a la cinética del Oxígeno , siendo aconsejable mantener una relación DO_2/VO_2 (Transporte de Oxígeno / Consumo de Oxígeno) al menos de 2,5/1 en estadios iniciales . Los estudios de Rivers y Schoemaker nos llevan a inferir que la Monitorización hemodinámica es fundamental en estos pacientes ; y en concreto la SvO₂ que determina de manera indirecta la relación que existe entre aporte y consumo de oxígeno en el organismo (recogido ya en las guías de aplicación clínica del paciente séptico , SSGC 2008-2012 como End-point de resucitación así como el lactato) . La monitorización del Gasto Cardíaco (Catéter de Swan-Ganz , Sistema Flo-Trac Vigileo , Mostcare) aportaría calidad al tratamiento de reanimación guiado del paciente séptico; aparte del Diagnóstico del Cuadro Clínico del paciente , probablemente esa es la verdadera importancia de la Monitorización Invasiva (Guiar la reanimación por objetivos hemodinámicos y metabólicos) .

El Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica en ningún caso es específico de la causa . Puede estar desencadenado tanto por estímulos infecciosos como no infecciosos. En las infecciones por gérmenes Gram negativos la Endotoxinas interacciona con los receptores de Membrana TLR4 (Toll Like Receptors) , CD14 , MD2 produciéndose una señal que activa a nivel intracelular el Factor Nuclear NF-KB , produciéndose la

liberación de mediadores inflamatorios del tipo IL-1 y TNF-alfa que producen una activación del factor tisular que tiene actividad coagulante , así como la producción de Óxido nítrico que produce a nivel vascular una vasodilatación capilar y sistémica que caracteriza el perfil típico del paciente con Shock Séptico (leak vascular)

Los microorganismos Gram positivos a través del peptidoglicano activan los receptores TLR tipo 2 , mientras que los ácidos nucleicos virales activan los TLR 3,7 y 8 . Parece ser entonces que la interacción de la Endotoxina , constituye una respuesta adaptativa del organismo , que en determinadas ocasiones aumenta exponencialmente y se perpetúa en el tiempo , constituyéndose el SDMO que tiene una elevadísima mortalidad (valorar si existe ó no aparte del fracaso renal y cardiovascular , SDRA) lo que a nuestro juicio complica el manejo clínico de estos pacientes y ensombrece todavía mas el pronóstico . Una de las preguntas fundamentales vendría determinada por sobre cuales pacientes deberíamos intervenir ó a partir de qué niveles de endotoxina en sangre determinados por radioluminiscencia (TCDE , purificación sanguínea) . Además de valorar la situación clínica con necesidad de ventilación mecánica , drogas vasoactivas y fallo de sistemas , la cuantificación mediante técnicas de radioluminiscencia de la Endotoxina nos puede ayudar a sentar la indicación reglada de técnicas como la HEMOPERFUSIÓN (que actúa mediante mecanismo adsortivo) y siempre acoplada a otras modalidades de tratamiento de depuración extracorpórea como son la HDFVVC ó la HFVVC [34] .

Ante el insulto séptico se produce una liberación masiva de mediadores inflamatorios como son : Factor Activador de Plaquetas , Interleuquina 1 , Interleuquina 6 , Interleuquina 10 , Factor de Necrosis Tumoral Alfa , Óxido Nítrico , Cannabinoides , Factores del complemento .

El óxido nítrico actúa a nivel de la microvasculatura favoreciendo el característico Leak vascular del paciente séptico que favorece la acumulación de líquidos fuera del árbol vascular . De ahí la dificultad en guiar el tratamiento incluso con sistemas de monitorización invasiva . El perfil cardiovascular característico del paciente séptico vendría dado por unas características Hiperdinámicas: IC superior a 4,5-5 l/min/m² , RVS inferiores a 450 dinas-cm-seg , SvO₂ disminuida ó notablemente incrementada (ante la incapacidad de utilizar el oxígeno por la muerte celular y el daño de la

mitocondria) . Cuando el Gasto Cardíaco está disminuido pese a una Reanimación de Acuerdo a Guías de Aplicación Clínica regladas , estamos ante estadios finales de la enfermedad con pronóstico Ominoso y Evolución a muerte . Una de las posibilidades en esta situación , aunque consideramos que la terapia debería ser mucho más precoz es administrar HFVVC de Alto y Muy Alto Volumen [21,27] Probablemente cuando el paciente esté en situación hiperdinámica , las posibilidades de éxito con las TCDE sean mayores , que es lo que nosotros preconizamos ; a parte del daño en la microvasculatura se produce daño a nivel del músculo cardíaco (IL-1 , TNF-alfa , cannabinoides) que producen una dilatación de los dos ventrículos y una disminución de la fracción de eyección que pudiera ser reversible en el tiempo (Dellinger et al) .

4. 3 Síndrome de respuesta de compensación antiinflamatoria (CARS)

Con la Producción masiva de mediadores inflamatorios , se producen también mediadores que en un momento de la cascada séptica adquieren propiedades antiinflamatorias como la Interleuquina 1 por ejemplo . Destacar también el proceso de interacción entre una serie de células del sistema inmune como son : macrófagos que son células que entre sus funciones está la de presentadora de antígenos , Células dendríticas , Células B y Células T . Se puede dar también en estadios avanzados de la enfermedad una situación de depresión de la inmunidad , marcada por la falta de reactividad celular . El proceso Apoptótico induce pérdida de células B, CD4 y células dendríticas. Ocurre también una disminución en la expresión de los Complejos Mayores de la Histocompatibilidad HLA-II .

La respuesta inflamatoria ante la noxa séptica no es la misma en todos los pacientes . Los pacientes Diabéticos, Ancianos , con Insuficiencia Renal Crónica y otras morbilidades presentan probablemente el fenómeno de Anergia ; lo que conlleva la correspondiente susceptibilidad para desarrollar Sobreinfecciones Bacterianas .

Esta “ segunda oleada de enfermedad “ es una de las causas de un aumento notable en la mortalidad de estos pacientes . La Inmunodepresión favorecería también el desarrollo de Infecciones Herpéticas (Herpes-Zoster , Herpes simple) y el binomio Infección-desnutrición severa explica la severidad de la patología en cuestión . Pacientes en

situación de shock séptico , desnutridos y con TCDE precisan de Nutriciones suplementadas Especializadas como veremos con posterioridad .

4. 4 Síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA)

Existen dentro de la población de pacientes sépticos particularidades ; por decirlo de otra manera no todos los pacientes sépticos son iguales . Esto puede llevar y de hecho es así a una serie de implicaciones en el manejo y en el tratamiento ; por un lado tendríamos el paciente con shock séptico estándar el cual estaría caracterizado por la Disfunción hemodinámica severa . Es el paciente tipo en el cual la dosis de Noradrenalina es muy alta debido a la hipotensión y vasodilatación sistémica (en nuestro estudio con valores medios en el estudio descriptivo de la muestra superiores a 1,5 microgramos/Kgr/min) y con ingente necesidad de administración masiva de fluidos ; en el cual el Leak vascular es la característica predominante .

Sin embargo, existe otro perfil de pacientes caracterizado por el daño pulmonar , con problemas para ventilarlos pese a la utilización de la Ventilación mecánica protectora ARDS NET et al [10] y oxigenarlos , con valores de PaO₂/FiO₂ inferiores a 150-100 . La etiología en este tipo de pacientes es Neumónica (peor pronóstico en el SDRA de origen Pulmonar que de origen no pulmonar). Son pacientes con bajos requerimientos en drogas vasoactivas y que precisan en su algoritmo de tratamiento un cuidadoso manejo de líquidos . Estos pacientes si no son tratados con restricción hídrica para mantener PECP inferior a 12-10 y PVC inferior a 8 mm de HG (Estrategia conservadora) , con un inicio precoz de TCDE , presentan una morbilidad y mortalidad muy elevada . En ocasiones es necesario si existe demora en el tratamiento ó la evolución es muy rápida recurrir a maniobras como el Prono ó a la utilización del Óxido Nítrico . Otra de la característica de esta población de pacientes es que no presentan Fracaso Renal Agudo , valores de urea y creatinina en rango de normalidad con Diuresis superior a 0,5-1 ml/Kgr/h . La dosis de Hemofiltración Venovenosa Continua en esta serie de pacientes probablemente sea inferior a 35 MI/Kgr/h ; nosotros disponemos de experiencia clínica en este sentido con buenos resultados .

Una serie de estudios japoneses analizan también esta cohorte de pacientes obteniendo resultados satisfactorios con la Modalidad de Depuración Extracorpórea hemodiafiltración Venovenosa continua aplicada al SDRA [34] .

Monitorización hemodinámica con Catéter de Swan-Ganz

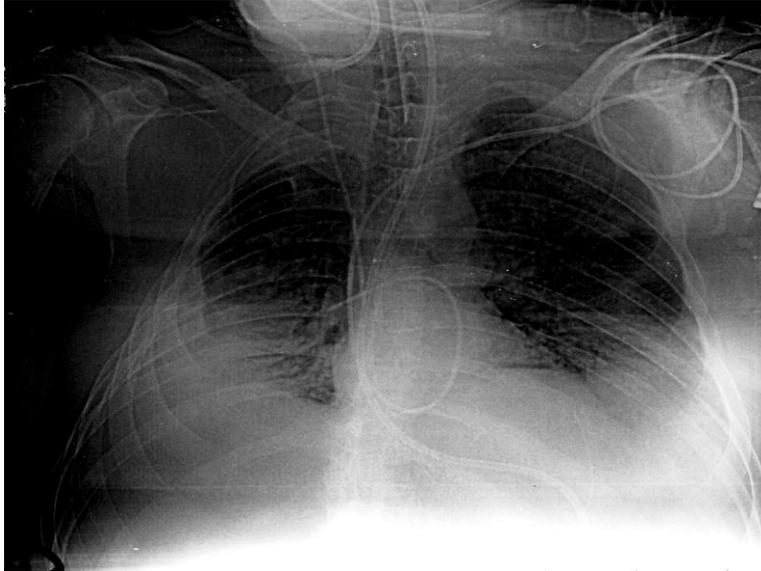


Figura 4: Monitorización con CAP en SDRA

En la Situación patológica de Síndrome de Distres Respiratorio Agudo (PaO_2/FiO_2 inferior a 200 con Infiltrados pulmonares bilaterales) se producen una serie de características fisiopatológicas . El Hecho Princeps ó fundamental consiste en un Aumento de la permeabilidad Alveolo-capilar . A diferencia con el Edema Pulmonar de Origen Cardiogénico , no se produce una Elevación en la Presión Hidrostática . Lo que si ocurre es que el Epitelio alveolar pulmonar disminuye su capacidad para eliminar líquido retrasando la resolución del edema . Se produce también un fenómeno de atracción hacia dicha membrana de leucocitos polimorfonucleares . El líquido se termina filtrando hacia el intersticio , al producirse una serie de Disrupciones en la barrera Epitelial Alveolar y también la Endotelial .

Existen una serie de datos Anatomopatológicos que caracterizan la Fase aguda del SDRA como son :

- 1.- Necrosis de Células Alveolares Tipo I .
- 2.- Relativa indemnidad de las Células Alveolares Tipo II .
- 3.- A nivel de la Membrana Alveolo-capilar se acumulan Fibroblastos que favorecen la formación DE COLÁGENO Y Leucocitos Polimorfonucleares (Fenómeno de Quimiotaxis) .
- 4.- Se denuda la membrana basal y se forma una Membrana Hialina .
- 5.- Se libera MIF (“ Factor de inhibición de Macrófagos “) .
- 6.- Los Macrófagos a dicho nivel producen : Factor de Necrosis Tumoral Alfa , Interleuquina 1 , Interleuquina 6 , Interleuquina 10 , Interleuquina 8 .

La Fase aguda dura aproximadamente unos 7 días , después de la misma se produce una fibrosis muy importante que trae como consecuencia un aumento importante de la mortalidad además de las repercusiones funcionales y de oximetría y de intercambio gaseoso que se desarrollan en los supervivientes . La Mortalidad del Síndrome de Distres respiratorio Agudo se cifra en las series mundiales en torno al 60% La causa más frecuente de SDRA es la Infecciosa. Si aunamos la Mortalidad por Síndrome de Disfunción Multiorgánica a la de SDRA oscila aproximadamente entre el 60-70 % . Pues bien , esa es la muestra de nuestro estudio . Con ese nivel de gravedad la Terapia debe ser intensiva en estadios precoces si queremos aumentar la supervivencia y minimizar las complicaciones . La Etiología mas frecuente de nuestra muestra al igual que en las series internacionales es la Infección pulmonar , seguidos de las Infecciones Abdominales (pacientes con peritonitis) .

Al menos un 20% de la muestra no presenta Fracaso Renal Agudo , una de las reflexiones sería considerar si es una condición sine qua non para iniciar una TCDE como marcan los clásicos .

Nosotros consideramos que no y que de producirse debemos anticipar la terapia de depuración extracorpórea . La otra consideración vendría marcada por la modalidad . Aquí nosotros determinamos que si en la génesis de toda Disfunción Multiorgánica de Origen séptico están las interleuquinas incluido el fracaso respiratorio (Pulmón de

Distres) la elección , a nuestro juicio , debería inclinarse por La HFVVC que depura estos mediadores inflamatorios a través de un mecanismo convectivo y con rapidez ; Metha y colaboradores [33] determinan que la Intoxicación acuosa es un problema habitual en las Unidades de Cuidados Intensivos , sobre todo en pacientes críticos de Larga estancia . El edema de los Órganos lleva a la disfunción de los mismos ; y esto es especialmente cierto a nivel Cardiorrespiratorio . También se ha demostrado en diferentes estudios que aquellos pacientes con balance neto positivo y fracaso renal agudo presentan un aumento de la mortalidad [33] .

4.5 Resucitación precoz y cinética del oxígeno: Rivers y Schoemaker . Sistemas de monitorización de presión y volumen

En este apartado vamos a comentar fundamentalmente el Artículo de Rivers [17] ; así como el de Schoemaker [32] en relación con el paciente postquirúrgico de Alto Riesgo. El primero de ellos constituye una de las bases fundamentales de las guías de la SSGC del año 2004 y la revisión posterior del 2008 [10] , las últimas datan del 2012.

Rivers [17] en el artículo de NEJM de 2001 destaca que debemos ser conscientes que el paciente en situación crítica pese a mantener hasta estadios finales su tensión arterial y diuresis , puede presentar diferentes grados de Hipoperfusión oculta (Figura 4) que llevaran al desequilibrio de la relación DO_2/VO_2 y si progresa el insulto a la inadecuada utilización de oxígeno y consiguiente muerte celular ante la incapacidad de la mitocondria de aprovechar el oxígeno (característico en pacientes en situación franca de Shock séptico con pronóstico ominoso y valores de SvO_2 extremadamente elevados). Rivers en su maravilloso artículo postula que la aplicación precoz de las Medidas de Reanimación EGDT : (“ Early Gold Direct Therapy”) disminuye la incidencia de SDMO así como la Mortalidad .

A los pacientes asignados al grupo de EGDT y a los asignados a Terapia estándar , se les inserta un Catéter Venoso Central que mide SvO_2 de manera continua (Objetivo de reanimación) . Los pacientes son tratados en el departamento de Emergencias durante un tiempo de 6 horas y posteriormente transferidos a la Unidad de Cuidados Intensivos .

Es importante remarcar la importancia de los objetivos de reanimación en el grupo de Terapia Intensiva (EGDT) :

- Pvc 8-12 mm de HG (incluso cifras superiores en pacientes en Ventilación Mecánica) .
- Presión arterial media superior a 65 mm de Hg .
- Diuresis horaria superior a 0,5 ml/Kgr/h .
- ScVo2 superior al 70% .
- SaO2 superiores al 93% .
- Valores de hematocrito superiores al 30% .

Nosotros consideramos que en pacientes con Disfunción hemodinámica , los valores de Hemoglobina deberían ser siempre superiores a 10 Gr/dl con el fin de Optimizar el Transporte de Oxígeno (DO2) , variable que depende fundamentalmente del Gasto Cardíaco , SaO2 y valores de Hemoglobina . Esto nos llevará a optimizar la relación DO2//VO2 que es de vital importancia en el paciente crítico con el fin de que no se produzca la tan temida falta de oxígeno celular y la Muerte de la Mitocondria , siempre que lo hagamos en el adecuado intervalo temporal .

- Fundamental de disponer de un sistema de monitorización del gasto cardíaco .

En este estudio se miden las siguientes variables : temperatura del paciente , frecuencia cardíaca , diuresis , presión arterial , PVC , continuamente durante las primeras 6 horas de Tratamiento y luego durante un periodo de 72 horas . También se mide ScvO2 , Concentración de Lactato y variables relacionadas con la Coagulación ; así como Scores de Gravedad como SAPS II y MODS . Durante las primeras 6 horas de tratamiento no existieron diferencias entre la FC media y PVC entre los dos grupos . Durante este tiempo de Tratamiento la Presión arterial media fue inferior en el grupo de la Terapia estándar frente al grupo de Terapia Intensiva (EGDT) ; sin embargo en ambos la Presión arterial media fue superior a 65 mm de HG .

Valores superiores al 70% en ScvO2 fueron conseguidos en un 60,2 % en el Grupo de Terapia estándar frente al 94,9% en el grupo de Terapia Intensiva.

Durante este periodo de Tratamiento los pacientes en el grupo de Terapia estándar presentaban unos valores significativamente inferiores de ScvO₂ y un exceso de déficit de base que también resultó significativo respecto al grupo de Terapia Intensiva ; sin embargo las concentraciones de Lactato resultaron similares en ambos grupos .

Durante el periodo de Tiempo que va desde las 7 a las 72 horas los Scores de Gravedad SAPS II , MODS y APACHE II fueron significativamente superiores en el grupo asignado a Terapia Estándar , así como el Tiempo de Protrombina , los PDF y la concentración de Dímero D .

Durante las 6 horas iniciales , Los pacientes asignados al grupo EGDT recibieron más líquido , más trasfusiones y más soporte inotrópico respecto al grupo control .

Sin embargo en el periodo que abarca de 7-72 horas , los pacientes asignados al grupo de Terapia Estándar recibieron más líquido , más transfusiones sanguíneas y mayor soporte con vasoconstrictores ; además de insertarse un mayor número de CAP respecto al grupo EGDT . Durante este periodo de 72 horas , los valores de Hematocrito medio fueron significativamente inferiores en el grupo de tratamiento estándar .

Los pacientes asignados al Grupo de Terapia Intensiva presentan una menor Mortalidad en General (hospitalaria , a los 28 y 60 días) con significación estadística . La mortalidad Hospitalaria en EGDT fue del 42,3% frente al 56,8% en la Terapia estandar

No existen diferencias significativas en la duración media de la terapia vasopresora , la duración media de la Ventilación Mecánica así como en la Estancia Hospitalaria .

Sin embargo los Supervivientes del Grupo control presentan una mayor estancia Hospitalaria .

Al resumir este artículo fundamental en la Literatura médica y núcleo central a partir del cual se desarrolla el espíritu fundamental de La SSGC ; podríamos decir que el factor Tiempo es crucial en el desarrollo de cualquier enfermedad , siendo esto especialmente verdad en el paciente crítico séptico , que disponemos de una ventana de tiempo especialmente limitada (referencia de 6 horas) y que es en este tiempo donde debemos ser agresivos con los Tratamientos : administración de cristaloides , transfusiones sanguíneas , monitorización invasiva , utilización de inotrópicos y

vasopresores , drenaje quirúrgico del foco séptico ,... Todo ello llevará a disminuir la incidencia de Síndrome de Disfunción Multiorgánica y por Ende a disminuir la Mortalidad Global como demuestra Rivers et al [17] . También destacar que aquellos pacientes infectados tratados fuera de tiempo , presentan un aumento de la morbilidad y mortalidad y de los costes económicos .

Lo realmente difícil es determinar el tiempo exacto de inicio de la sepsis , ya que sino la demora está asegurada con la consiguiente implicación en el pronóstico .

SCHOEMAKER et al [32] diseña diferentes estudios en Pacientes Postquirúrgicos de Muy Alto Riesgo que razonablemente pudieran estar infectados y/o pudieran tener un nivel de Gravedad similar a pacientes en situación de shock séptico , con lo difícil que resulta realizar esta semejanza . No obstante constituye un Postulado Teórico con un inteligente desarrollo práctico para a través de la Observación Empírica plasmar una serie de Inferencias Clínicas .

Existen estudios que concluyen que objetivos de Reanimación supranormales no resultan en un Mejor Pronóstico (Gattinoni , Hayes et al con valores quizás demasiado elevados de SvO₂ y Lactato) ; probablemente y volviendo a los postulados de Rivers estemos en el Brazo de Tratamiento que se sale de la ventana óptima de como ya hemos detallado en la revisión con anterioridad .

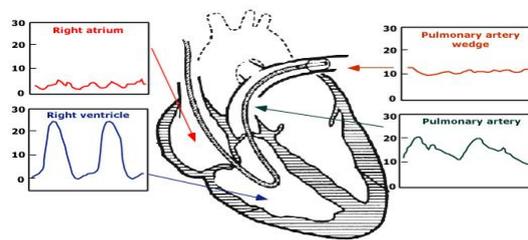
Los pacientes ideales a incluir de un modo precoz son aquellos con SvO₂ y PVC bajas .

La incidencia de Colapso Cardiovascular es Doble en el Grupo de Terapia Control frente al de Terapia Intensiva ; revelando una transición abrupta hacia enfermedad severa y muerte en dicho grupo . La frase pudiera ser :” Deberíamos ser cualitativamente intensivos en tiempo y tratamiento con los pacientes en Situación de Sepsis Severa con idea de que no desarrollaran Shock Séptico Refractario “ .

Deberíamos realizar una temprana identificación de los pacientes con situación de Hipoxia tisular global pese a constantes mantenidas (presión arterial media , diuresis

,...) con el fin de evitar el colapso cardiovascular . En el Estudio de Rivers [17] el 40% de los Pacientes presentaban pese a consecución de Objetivos (PVC > 8 mm de Hg , Presion arterial media superior a 65 mm de HG , Diuresis superior a 0,5 Mlkgrr/h) en el Grupo Control hipoxia tisular oculta con el consiguiente peor pronóstico .

CATETER DE SWAN-GANZ



REANIMACIÓN GUIADA POR OBJETIVOS HEMODINAMICOS

FIGURA 5

Desglosando el artículo de Schoemaker [32] :

Muchos de los pacientes sépticos son Hipermetabólicos y requieren un Elevado Transporte de Oxígeno para mantener el Metabolismo Oxidativo . Schoemaker mantiene la Hipótesis de que valores Supranormales del transporte de oxígeno (DO_2) puede ser beneficioso para el paciente crítico, siempre en relación con la precocidad en el tiempo . En su análisis retrospectivo muestra que los siguientes valores supranormales en la resucitación del paciente crítico de alto riesgo :

- 1.- Índice cardíaco superior a 4,5 L/Min/M² .
- 2.-Transporte de Oxígeno superior a 600 ML/MIN/M² .
- 3.-Consumo de Oxígeno superior a 170 ml/min/m²

Se correlacionan con una mejora en la supervivencia .

Volvemos a incidir en la importancia de la Monitorización On line de la SVO₂ . Una disminución en la misma nos puede estar manifestando un Gasto Cardíaco inadecuado para la demanda metabólica de oxígeno . La manera de mejorar el CO es optimizar la precarga (Medida Princeps) , incrementar la contractilidad (inotropos) y disminuir en la medida de lo posible la postcarga . El transporte es también mejorable mediante la transfusión sanguínea y optimizando la Oxigenación (SaO₂) . Medidas para disminuir el consumo de Oxígeno vienen dadas por una mejora en la sedoanalgesia , incluso valorando la Relajación Muscular aunque siempre aplicada puntualmente con el fin de evitar el aumento de la morbimortalidad por Sobreinfecciones secundarias que se dan en las Unidades de Cuidados Intensivos en relación con el uso de dichos Fármacos , control de la temperatura con antitérmicos , buena adaptación a ventilación mecánica profundizando en la sedoanalgesia , control del dolor . Todo esto tiene como objetivo común la mejora en la relación DO₂/VO₂ . Como veremos mas adelante el proceso de insulto séptico tiene unas determinadas características Cardiovasculares como refleja Dellinger [155] . La SvO₂ determina la relación entre aporte y consumo del organismo ; de manera que consiste en un End-Point de resucitación así determinado en las GAC de la SSGC 2008-2012 [10] que con su observancia adecuada así como con la aplicación de medidas terapéuticas pertinentes debe evitar valores deficitarios de oxígeno que lleven al colapso cardiovascular del paciente séptico . Con lo que concluimos en relación a la SVO₂ que valora de una forma indirecta la Perfusión Tisular al integrar el Estado Cardiopulmonar y Hemodinámico de los Enfermos Críticos . Además de Orientarnos en el Diagnóstico , es fundamental en el Seguimiento Terapéutico : Reanimación guiada por objetivos hemodinámicos .

En los diferentes estudios de Schoemaker se demuestra que los Tratamientos dirigidos a Objetivos muestran una validez en términos de:

- 1.- Reducción de Mortalidad Hospitalaria .
- 2.- Reducción de Estancia H
- 3.- Reducción de Complicaciones .
- 4.- Reducción del Costes de Hospitalización .

Los Objetivos debieran de ser:

A.- Normalización , ó mejor dicho Adecuación del Gasto Cardíaco para la situación de Estrés Metabólico .

B.- Optimización en la administración de Fluidos .

C.- Mantenimiento de la ScVO2 en valores superiores al 73% .

Shoemaker y el débito de Oxígeno

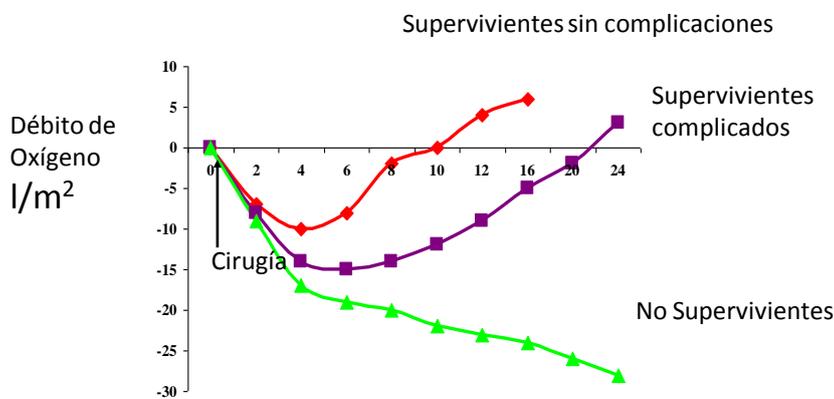


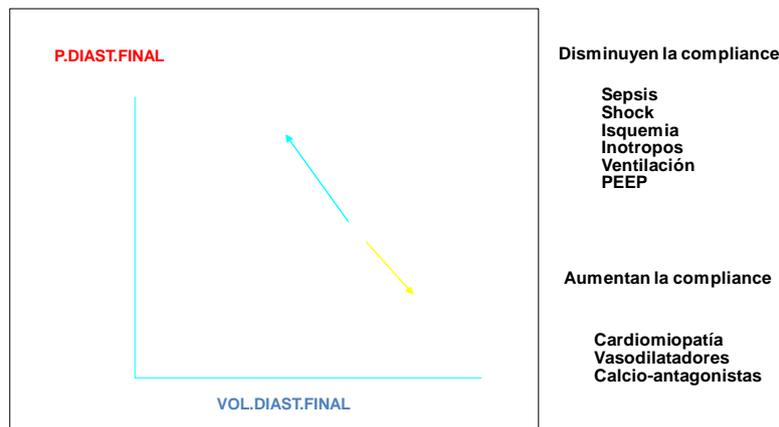
FIGURA 6

En el estudio del Dr Schoemaker de 1998 CHEST : “ PROSPECTIVE TRIAL OF SUPRANORMAL VALUES OF SURVIVORS AS THERAPEUTIC GOALS IN HIGH RISK PATIENTS “ él determina que la verdadera importancia en la inserción de un Catéter de Swan-Ganz , más allá de la Presión de Enclavamiento Capilar Pulmonar , radica en obtener y profundizar mediante cálculos sencillos y fórmulas , en la Cinética del Oxígeno . Dichos valores Supranormales como son : IC superior a 4,5 l/min/m2 , DO2 superior a 600 MI/min/m2 y VO2 mayor de 170 MI/min/m2 en pacientes postquirúrgicos de Alto riesgo durante el periodo preoperatorio , intraoperatorio y postoperatorio ; redonda en un aumento de la Supervivencia Hospitalaria con una disminución en la estancia , Ventilación Mecánica y probablemente en los costes .

Estos valores supranormales favorecen la respuesta adaptativa del organismo a un aumento de la demanda metabólica , consiguiendo en determinadas circunstancias soslayar el Colapso cardiovascular y la evolución fatal .Todo Sistema de Monitorización debe ser bien interpretado en la medida de lo posible , siendo todos ellos Operadores dependientes y en mayor medida el Catéter de Arteria Pulmonar

COMPLIANCE NORMAL Y PATOLÓGICA

*El problema surge cuando la compliance del corazón cambia. En esta situación la PCP no nos estimará bien el volumen final del ventrículo izquierdo.



Podemos decir que cuando la compliance ventricular esté alterada la PCP no estimará correctamente el volumen final de v.l

FIGURA 7 : Modificación de valores de presión en diferentes escenarios clínicos .

Como veremos con posterioridad en nuestro estudio que se ha iniciado en el año 2008 , utilizamos como sistema de Monitorización invasiva el Catéter de Swan-Ganz (GOLD-ESTANDAR) que mide Gasto Cardíaco de manera continua (Edwards Systems) ; consiguiendo que al menos el 40% de nuestra muestra de 100 pacientes lo tengan insertado . En el futuro probablemente y en consonancia con la literatura vigente , utilizaremos nuevos sistemas de monitorización que midan variables dinámicas de volumen (VVS , VS , IVS , ELWI ,...) .

4.6.- ALTERACIONES CARDIOVASCULARES EN EL PACIENTE EN SITUACIÓN DE SHOCK SÉPTICO :

El músculo cardíaco en condiciones normales viene gobernado fundamentalmente por la Ley de Frank-Starling que esta relacionada con la precarga .

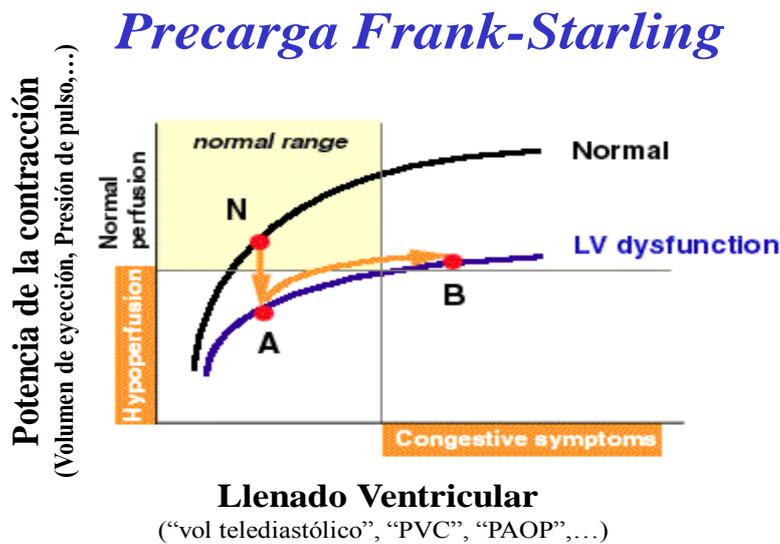


FIGURA 8 : Ley de Frank-Starling

Cuando el Miocardio está dañado (“Corazón Séptico “) puede ocurrir que pese al aumento de volumen con idea de mejorar la precarga no mejore la contractilidad Miocárdica

¿Qué es la Postcarga?

- La tensión que tiene que generar la fibra muscular durante la contracción. En el tirachinas sería el proyectil a lanzar.
- En el caso del corazón: la tensión telesistólica que se genera en la pared ventricular, depende de (Ley de Laplace)

$$\text{Tensión pared} = \frac{P \text{ transm} \cdot \text{Radio}}{2 \cdot \text{Espesor}}$$

Pr transmural = Resistencias vasculares - Pr Pleural

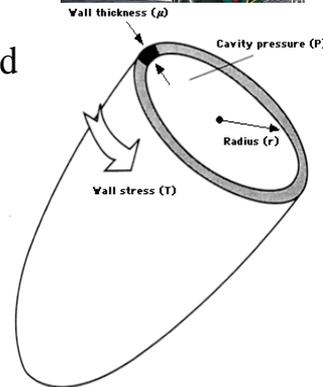


FIGURA 9 Poscarga

Todo esto nos lleva a reflexionar sobre la complejidad de las variables fisiopatológicas en el paciente séptico, con limitaciones importantes de la reserva cardiaca y su funcionamiento habitual y el sistema cardiorrespiratorio que pudieran ser transitorias. Está por demostrar la Supremacía de un Sistema de Monitorización sobre el resto, pero lo que parece obvio es que hay que Monitorizar. La integración e interpretación de los resultados depende claramente del observador, y probablemente “ Todo gire en torno a la Evidencia ... “ como refiere Carl Sagan .

Este tipo de pacientes son los más graves que pudiéramos encontrarnos , con fallo en el sistema Cardiorrespiratorio , renal y altamente desnutridos , por lo que el equilibrio de presiones (hidrostática , Oncótica) de la Ley de Starling se rompe . Difícilmente podrán ser optimizados estos pacientes sin un sistema de monitorización de calidad , con un manejo exquisito . El axioma podría ser : “ Ponga usted el Sistema de Monitorización contrastado que quiera , pero póngalo para el manejo del paciente en situación de Shock Séptico “ . A continuación detallamos las características de la Cardiomiopatía del Corazón Séptico según Dellinger [155] : La Depresión Miocárdica acompañada de Dilatación Biventricular con disminución en la Fracción de Eyección ocurre en el 50% de los pacientes en situación de Shock Séptico . En los supervivientes estos Mecanismos se revierten en un periodo de 7-10 días (probablemente sean Mecanismos preservadores de Energía que muestran una respuesta Adaptativa a una situación de Hiperestres , adecuándose a la situación hipermetabólica establecida). Los No Supervivientes desarrollan también una disfunción diastólica , con una reducción en los diámetros diastólicos de ambos ventrículos pese a incrementarse las presiones a nivel de la aurícula izquierda . El flujo sanguíneo coronario es normal ó se ve incrementado . El óxido nítrico que se produce actúa a nivel de la vasculatura (microvasculatura fundamentalmente) produciendo vasodilatación e hiporeactividad vascular . Otras características son :

- niveles sanguíneos elevados de Troponina .
- hipotensión refractaria a vasopresores .
- niveles sanguíneos elevados de catecolaminas y una desensibilización de los Receptores B-Miocárdicos .

La Disfunción Miocárdica probablemente venga determinada por la acción de determinados factores inflamatorios a nivel del músculo cardiaco que están descritos y son : Factor Activador de Plaquetas , TNF-alfa , IL-1 , NO y cannabinoides . Se da también una redistribución del flujo sanguíneo con una importante vasodilatación esplácnica . En el análisis de anatomía patológica se evidencia un importante edema Miocárdico , junto con solución de continuidad del sarcolema .

5.- TERAPIAS CONTINUAS DE DEPURACIÓN EXTRACORPÓREA Y MODELOS EXPERIMENTALES :

El objeto de nuestro estudio es contribuir a implementar el Tratamiento integral del paciente séptico , consiguiendo probablemente aumentar la ventana terapéutica con las implicaciones que eso conlleva (ganancia de tiempo , mejoría pronóstica y de morbi-mortalidad). Ante la persistencia de la noxa de la cascada séptica (interleuquinas) puede ser mas inteligente tratar de depurarla que persistir en la resucitación (edema de órganos) cuando la misma ha sido completada y el sistema cardiovascular no responde .La depuración de este tipo de mediadores como ha demostrado Grootendort (Cananbinoides , IL , NO , PAF) podría revertir los daños producidos con el Insulto séptico . Esa es la Hipótesis a comprobar en nuestro Estudio Prospectivo Aleatorizado con Alto y Muy Alto Volumen .

MODELOS DE EXPERIMENTACIÓN ANIMAL

Dosis Convectiva	Tec nica	Humanos (75Kgrs)	Cerdos (37Kgrs)	Perros (20Kgrs)
35ml/Kgr/h Ronco	LVHF	2,6L/h	1,3L/h	0,70L/h
65 ml/Kgr/h Oudemans	HVHF	4,8L/h	2,4L/h	1,3L/h
80 ml/Kgr/h Bellomo	HVHF	6,0L/h	3,00L/h	1,6l/h
100ml/Kgr/h Yekebas	VHVHF	7,5L/h	3,7L/h	2L/h
120ml/Kgr/h Honoré	VHVHF	9L/h	4,5L/h	2,40 L/h
200 ml/Kgr/h Grootendors	VHVHF	15L/h	7,5l/h	4,00L/h

TABLA 2

6.- SURVIVING SEPSIS CAMPAIGN 2008-2012

A continuación analizamos y discutimos la evidencia actual en el tratamiento del Paciente séptico (Surviving Sepsis Guidelines Campaign) en la cual se exponen los diferentes tratamientos y su grado de evidencia . Nuestro estudio observa el cumplimiento de estas medidas aunque con matices en el dintel considerado de los objetivos terapéuticos que trataremos de explicar convenientemente . Uno de los puntos a nuestro juicio claves es el DO₂ crítico necesario para garantizar el Suministro de Energía en el paciente séptico que presenta una serie de características Hipermetabólicas , con el fin de evitar la disoxia celular , valores elevados de SvO₂ y la muerte de la Mitocondria . Consideramos que con las medidas estandar de resucitación esto no es posible en pacientes de gravedad extrema , con lo que esbozaremos nuestro Protocolo para el tratamiento de este tipo de pacientes . Incidimos en la importancia de la HFVVC con el fin de eliminar los mediadores inflamatorios que dañan el aparato cardiovascular (corazón y vasos sanguíneos , especialmente la microvasculatura) y el sistema respiratorio y renal entre otros . Surge el concepto de reanimación horizontal donde además de la ventilación mecánica , antibióticos , sistemas de monitorización y drenaje del foco quirúrgico , constituye un punto central en el tratamiento la Hemofiltración Venovenosa Continua de Alto y muy Alto Volumen . En ocasiones nosotros canalizamos primero el Catéter de hemofiltración y punto seguido iniciamos la Monitorización invasiva en aquellos pacientes sépticos de gravedad extrema referidos con anterioridad. En aquellos pacientes con disfunción hemodinámica severa optimizamos la reposición de volumen consiguiendo valores de mm de Hg de PVC hasta 16-17 (en los IOT y conectados a VM) . Utilizamos como principal agente vasoactivo la Noradrenalina y mantenemos la Partm en cifras superiores a 75 mm de HG (con 60-65 mm de HG nos parece que no es suficiente que dada la gravedad del cuadro clínico siguen hipoperfundidos) . Nosotros no consideramos la utilización de dopamina , que es un agente vasoactivo poco potente , taquicardizante y con escasos ó nulos efectos a nivel de la función renal . Si llegamos a utilizar Adrenalina si la respuesta vasoactiva inicial con Noradrenalina es especialmente pobre . Damos una especial importancia a la dobutamina que utilizamos en caso de disfunción miocárdicva (IC) siguiendo preceptos de Rivers y Schoemaker y con la idea de llevar el IC y

DO₂ en la medida de lo posible a valores Supranormales de la Cinética del Oxígeno . Aquí discrepamos con las Guías que no lo recomiendan , en nuestro protocolo sí ya que consideramos que con la HFVVC podemos aumentar la ventana de rescate terapéutica . Utilizamos cristaloides en la Resucitación (1B) siguiendo las GAC . También tendemos a mantener valores de ScVO₂ superiores al 70% y de SVO₂ superiores al 65% . Uno de los puntos donde discrepamos especialmente es el de los valores de hemoglobina . Las guías aconsejan transfundir con valores por debajo de 7 Gr/Dl , hasta valores de 9 Gr/dl (1B) . Nosotros consideramos que en los pacientes que predomina la Disfunción Hemodinámica severa frente al SDRA , con necesidades de drogas vasoactivas muy altas (con valores medios superiores en nuestra muestra a 1,40 Microgramos/Kgr/min) ; aconsejamos mantener los valores de HGB por encima de 10 Gr/dl con el fin de Optimizar el Transporte de Oxígeno (DO₂) y mejorar la relación DO₂/VO₂ . Es una realidad la necesidad de transfusión en estos pacientes , por lo anteriormente explicado y porque en estos pacientes es frecuente la anemia tras varios días de inserción de catéter femoral ó en su defecto Yugular . Observamos en todo momento la VM protectora en pacientes con SDRA ó que lo pudieran desarrollar potencialmente ; ventilando con Volúmenes en torno a 6 ml/Kgr/h (1 B) . La presión Platteau la mantenemos por debajo de 30 mm de Hg (1 C) y favorecemos la Hipercapnia permisiva (1 C) , así como la utilización de la PEEP con el fin de mejorar la Oxigenación (1 C) ; otra de las medidas fundamentales (SaO₂) para favorecer el balance de la Cinética del Oxígeno . En los pacientes donde la Disfunción hemodinámica es mínima y predominan las alteraciones de la ventilación y Oxigenación , con deterioro importante de la PaO₂/FiO₂ con valores medios de la muestra en torno a 155-160 mm de Hg ; adoptamos una terapéutica de restricción hídrica , sólo transfundimos con valores de HGB inferiores a 7 Gr/dl , utilizamos precozmente la HFVVC y la posición de Prono en aquellos casos clínicos de mayor gravedad (2 C) . La utilización de VMNI la llegamos a considerar en pacientes con aceptable nivel de conciencia y que presentan estabilidad desde el punto de vista hemodinámico , al igual que las guías (2 B) . Monitorizamos a los pacientes con Catéter de Arteria Pulmonar y tomamos como objetivo terapéutico en este segundo tipo de pacientes sépticos mantener la PECP por debajo de 10-12 mm de HG , con PVC inferiores a 8 mm de Hg en

pacientes Ventilados Mecánicamente (prácticamente la totalidad de la muestra) . Este tratamiento recibe el nombre de Estrategia Conservadora (1 C) . Utilizamos Protocolos de sedación en pacientes en VM (1B) , y rechazamos la utilización de Relajantes Musculares en perfusión continua ; debido al aumento de morbilidad y tetraparesia del paciente crítico que producen en las Unidades de Cuidados Intensivos .



FIGURA 10 : PRONO Y SDRA

Las guías dan el mismo nivel de Evidencia a las Terapias continuas (HFVVC) frente a las intermitentes (IHD) (2 B) ; con lo que evidentemente no podemos estar de acuerdo y que luego discutiremos en la Revisión Bibliográfica de Artículos de TCDE .

Desde el punto de vista clínico cualquier especialista en pacientes críticos sabe de la inestabilidad hemodinámica y respiratoria de estos pacientes , las guías otorgan a la HFVVC un mejor manejo en pacientes inestables , con un Grado de Evidencia 2 D . Nosotros consideramos que estos temas cuando menos precisan una profunda revisión .

II.- JUSTIFICACIÓN DE LA TESIS

El presente estudio , en la línea de publicaciones anteriores , trata de aportar en el campo de la patología séptica y tomando como End Point primario la supervivencia a los 28 y 90 días , evidencia que apunte en la línea de la disminución de la mortalidad en estos pacientes aplicando TCDE y siguiendo en todo momento las guías de la SSGC 2012 . Las medidas aplicadas en las guías de aplicación clínica de la SSGC deberían aplicarse en un tiempo que no excediera las seis horas desde el inicio del insulto séptico ; no obstante pese a la utilización reglada de las mismas y en una adecuada ventana de tratamiento ; la mortalidad atribuida al shock séptico sigue siendo enormemente elevada con cifras que superan el 60% . En la génesis de esta patología subyace un mecanismo mediado por mediadores inflamatorios que se repite en el tiempo y aumenta exponencialmente dañando los diferentes sistemas orgánicos . Con las modalidades de TCDE anteriormente citadas (HDFVVC , HFVVC ...) y a través de los diferentes artículos referidos existe una plausibilidad biológica que dichas técnicas aplicadas junto con las medidas de la SSGC 2012 pueden contribuir a disminuir la mortalidad pese a que no sean técnicas selectivas como se recoge en el presente estudio

La tabla mostrada a continuación muestra los diferentes ensayos clínicos que apuntan a una disminución de la mortalidad en este tipo de pacientes , en ocasiones con significación estadística .

DESIGN	N	CLINICAL SETTING	DOSE ML/KGR/H	HEMODYNAMICS	SURVIVAL	P
RCT LAURENT 2005	61	CARDIAC ARREST	200	YES	YES 6-MONTH SURVIVAL 21-45%	0,026
RCT JIANG 2005	37	SEVERE ACUTE PANCREAT	4000 ML/H	YES	YES 14 DAY SURVIVAL 68,4-94,4%	<0,01
RCT COLE 2001	11	SS+SDMO	6000 ML/h	YES	NOT ASSESSED	
RCT BOUSSEKEY 2008	20	SEPTIC SHOCK	65	YES	NO	0,65
PROSPECTIVE COHORTS UNCONTROLLED TRIAL 2000 HONORE	20	REFRACTORY SEPTIC SHOCK	115	YES	YES 28 DAY SURVIVAL 21-45%	<0,05
PCUT JOANNES-BOYAU 2004	24	SEPTIC SHOCK	40-60	YES	YES 28 DAY SURVIVAL 30-54%	<0,075
PCUT CORNEJO 2006	20	SEPTIC SHOCK	100	YES	YES 28 DAY SURVIVAL 37-60%	<0,03
RETROSPECTIVE TRIAL PIZZINI 2006	80	SEPTIC SHOCK	45	YES	YES 28 DAY SURVIVAL 27,5-55%	0,005

TABLA 3

Serie de ensayos clínicos que apuntan a una disminución en la Mortalidad en pacientes en situación de Disfunción Multiorgánica con HVHFVVC

III.- OBJETIVOS

A.- Objetivo Principal

Analizar si la Hemofiltración Venovenosa Continua de Muy Alto y Alto volumen (>55 vs 35 ml/Kg/hora) mejora la supervivencia en pacientes con shock séptico

respecto a los tratados exclusivamente según la Guía de aplicación Clínica de la Campaña “ Surviving Sepsis “ 2012 (Mortalidad predicha por APACHE II) .

Análisis de Mortalidad a los 28 días , Hospitalaria y a los 90 días .

B.-Objetivos Secundarios

1,- Disminución del Soporte vasoactivo al menos del 50% en las primeras 96 horas .

2.- Mejoría en el intercambio gaseoso (PaO₂/FiO₂) en las primeras 96 horas .

3.- Recuperación completa ó parcial de la función renal .

IV .- MATERIAL Y MÉTODOS

IV.- Descripción del Estudio

IV.1- Diseño del Estudio

Estudio Prospectivo , Experimental y Aleatorizado .

IV-.2 Muestra

IV -.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN :

- 1.- Todos los pacientes presentaban una edad superior a los 18 años .
- 2.- Todos los pacientes presentaban situación de shock séptico .
- 3.- Firmaron el consentimiento informado ó en su defecto sus familiares mas allegados que dada la gravedad de la patología fue lo mas habitual .
- 4,. La terapia Continua de Depuración Extracorpórea se inició en las primeras 48 horas desde su ingreso en UCI ,
- 5.- Los pacientes fueron introducidos en el ensayo clínico de forma consecutiva en los periodos comprendidos de junio del 2008 hasta junio del 2012 ,

En nuestra unidad ingresamos al año aproximadamente 120 pacientes en situación de shock séptico , de los cuales un 30% aproximadamente siguen tratamiento con TCDE .

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN :

- 1.- Enfermedad incurable con expectativa de vida inferior a los 3 meses .
- 2.- Infecciones en pacientes inmunodeprimidos : Oncológicos en VM , VIH con CD4 inferior a 400/mm³ .

3. Enfermedades renales con ClCr inferior a 30 ml/min ; documentadas previamente :
Glomerulonefritis , Vasculitis , Nefritis intersticiales .
- 4- Child clase C (cirrosis hepática)
- 5.- Enfermedad hematológica maligna con Aplasia medular .
- 6.- Máquina de Hemofiltración no disponible en Timing .
- 7.- Enfermedades pulmonares en estadios terminales : Epoc , Enfisema , Silicosis ,
Asbestosis .
- 8.- Arteriosclerosis generalizada con afectación multiorgánica .
- 9.- Rehusar dar el consentimiento para la realización del tratamiento de depuración
extracorpórea .

IV -. 2.2 DIAGNÓSTICO DE SEPSIS GRAVE Y SHOCK SÉPTICO

El diagnostico de sepsis grave y/o shock séptico se ajustará a los criterios del American College of Chest Physicians y la Society of Critical Care Medicine de los años 1991 y 2001:

Sepsis: cualquier infección documentada o sospechada con uno o más de los siguientes criterios:

- Fiebre (temperatura central $>38,3^{\circ}\text{C}$) o Hipotermia (temperatura central $<36^{\circ}\text{C}$)
- Taquicardia > 90 latidos/minuto.
- Taquipnea > 30 respiraciones/minuto.
- Alteración de la consciencia.
- Edema o balance positivo >20 ml/kg en 24 h.
- Hiperglicemia (glucosa plasmática >110 mg/dl) en ausencia de diabetes.

- Leucocitosis ($>12.000/\text{mm}^3$) o Leucopenia ($< 4.000/\text{mm}^3$) o recuento normal con $>10\%$ formas inmaduras.

- Niveles Plasmáticos altos de proteína C reactiva o Procalcitonina.

- $\text{SvcO}_2 >70\%$ o Índice cardiaco $>3,5 \text{ l/min/m}^2$ (Estadio Hiperdinámico).
Incluimos También valores hipodinámicos (ScVO_2 inferior AL 60% , CO inferior a $3,5\text{-}4 \text{ l/m}$).

Sepsis grave: episodio de sepsis asociado a disfunción orgánica, hipoperfusión o hipotensión atribuible a la sepsis.

- Hipoxemia con $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <300 \text{ mmHg}$.

- Oliguria (diuresis $<0,5 \text{ ml/kg/hr}$ durante al menos 2 horas).

- Creatinina Incremento $> 0,5 \text{ mg/dl}$ o valor $> 2 \text{ mg/dl}$.

Trastorno de la coagulación (INR $>1,5$ o TTPa $>60 \text{ segs}$) .

- Trombocitopenia $<100.000/\text{mm}^3$

- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina $> 2,0 \text{ mg/dl}$).

- Hiperlactacidemia ($>3 \text{ mmol/l}$ o 24 mg/dl).

- Hipotensión arterial (PAS $<90 \text{ mmHg}$, PAM <70 , o descenso de la PAS $>40 \text{ mmHg}$).

Shock séptico: hipotensión arterial persistente que no pueda ser explicada por otras causas diferentes a la sepsis, y que no se recupera a pesar de la resucitación con volumen adecuada.

IV.-3 Variables a estudio:

Edad, género, APACHE II , SOFA , Origen de la Sepsis , tiempo inicio HFVVC desde su ingreso en la UCI , variables hemodinámicas (CO , PECP , RVS , SvO_2 , DO_2 , VO_2 , Lactato , procalcitonina), HFVVC Muy Alto Volumen frente a Alto Volumen .

Al mismo tiempo se valorará las medidas de intervención clínica en las primeras 24 horas, según evidencia científica relacionadas con la disminución de la mortalidad tras la detección de la sepsis grave: determinación de lactatos, cultivos de sangre previos a la administración de antibióticos, administración de antibióticos en menos de 3 horas en pacientes de urgencias y en menos de 1 hora en pacientes ingresados, inicio de volumen y drogas vasoconstrictoras hasta tensión arterial media igual ó superior a 75 mm Hg, en presencia de hipotensión refractaria a volumen o aumento de lactato > 36 mg/dl (shock séptico) conseguir una Presión Venosa Central \geq 8 mm de Hg, mayor de 12 si el paciente está intubado y SvO₂ \geq 70% (SvcO₂ \geq 65%), Corticoides a dosis de 200-300 mg/d según protocolo, control de glucemia < 150 mg/dl. Y en pacientes con ventilación mecánica presión plateau < 30 cm H₂O. (ARDS-Net)

Tabla 4 De Variables a Estudio

VARIABLES A ESTUDIO	VALORES	TIPO
EDAD		Cuantitativa continua
SEXO	1.Femenino 2.Masculino	Cualitativa dicotómica
PESO		Cuantitativa continua
APACHEII		Cuantitativa continua
SOFA		Cuantitativa continua
SDRA	1. Presente 2. Ausente	Cualitativa dicotómica

CAP	1.Insertado 2.No insertado	Cualitativa Dicotómica
RIFLE	1.Risk 2.Injury 1.Failure 2.Ausencia FRA	Cualitativa Politómica
CREATININA		Cuantitativa Continua
DIURESIS 24H		Cuantitativa Continua
DOSIS HFVVC	1.35ml/kgr/h 2.55 ml/kgr/h	Cualitativa Dicotómica
DIAS TCDE		Cuantitativa Continua
THFVVC		Cuantitativa Continua
PAO2/FIO2		Cuantitativa Continua
PARTM		Cuantitativa Continua
QD	1.Sin Diálisis 2.Con Diálisis	Cualitativa Dicotómica
DIAS VM		Cuantitativa Continua
LACTATO		Cuantitativa Continua
CO		Cuantitativa Continua

SVO2		Cuantitativa Continua
FLUIDOTERAPIA 24 H		Cuantitativa Continua
NA		Cuantitativa Continua
NAREDU		Cuantitativa Continua
PCT		Cuantitativa Continua
TIPO PACIENTE	1 . Medico 2 . Quirúrgico	Cualitativa Dicotómica
DIAS UCI		Cuantitativa Continua
ETIOLOGIA INFECCION	1. Neumonía 2. ITU 3. Infección Abdominal 4. Partes Blandas 5. Otras 6. Septicemia	Cualitativa Politémica
SUPERVIVENCIA 28 DIAS	1. Si 2. No	Cualitativa Dicotómica
SUPERVIVENCIA HOSPITALARIA	1. Si 2. No	Cualitativa Dicotómica
SUPERVIVENCIA 90 DIAS	1. Si 2. No	Cualitativa Dicotómica

RECUPERACION FUNCION RENAL	1.Completa	Cualitativa Politómica
	2.Parcial	
	3.Ausencia	

IV-.4 Tecnología o instrumentos:

- A los Pacientes de manejo más complejo se les insertará un Catéter en Arteria Pulmonar , registrando las variables hemodinámicas iniciales y sus modificaciones tras aplicación de las GAP de SSGC 2012 y la HFVVC de Alto y muy Alto Volumen.

IV-.4.1 PROTOCOLO DE HEMOFILTRACIÓN

A continuación describimos el protocolo de hemofiltración desarrollado en nuestro Servicio para tratar a los pacientes en Situación de Shock séptico franco , incluyendo el inicialmente refractario . Describiremos la membrana utilizada , una descripción básica del circuito(ANEXO IX) , catéteres utilizados , dosis empleadas , líquidos de reposición , modalidad utilizada y diferentes variedades en la anticoagulación . Previamente han quedado definidos los criterios de inclusión y Exclusión .

Convección = Hemofiltración

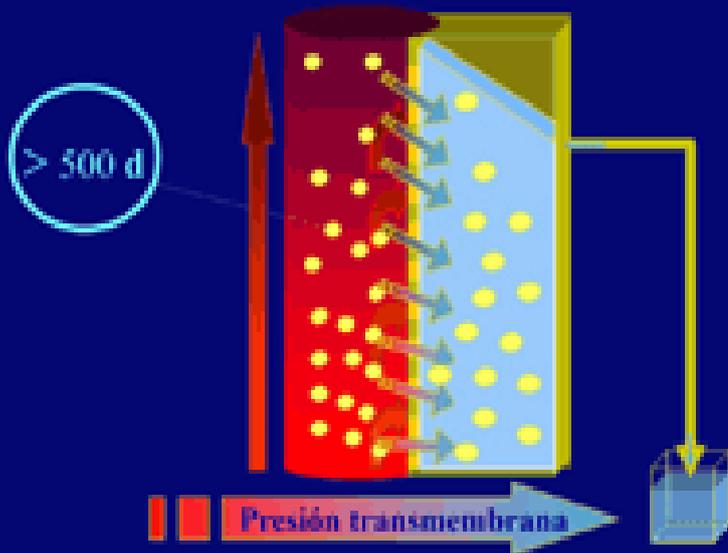
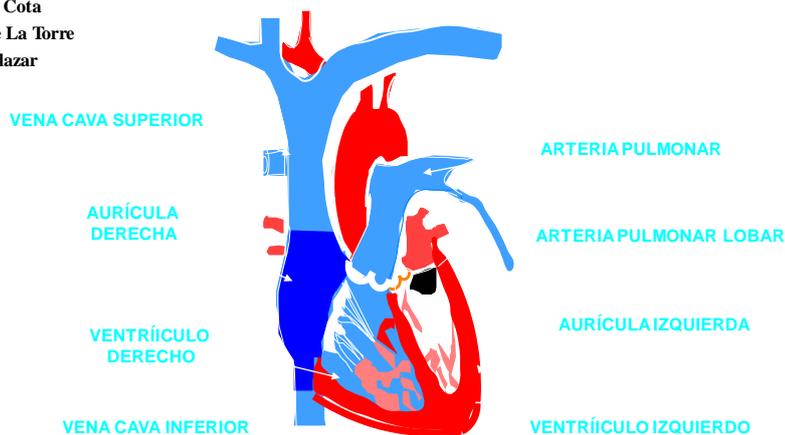


FIGURA 11 HEMOFILTRACIÓN VVC (HFVVC)

La modalidad utilizada es HFVVC que permite un punto de corte en la eliminación de moléculas en torno a los 40000 Daltons (Interleuquinas) . Este mecanismo Convectivo permite una mayor rapidez de eliminación (Factor tiempo)

REANIMACIÓN GUIADA POR OBJETIVOS HEMODINÁMICOS GASTO CARDIACO , DO₂ , SvO₂

Dr Fco Cota
Dra De La Torre
Dra Salazar



**FIGURA 12
Catéter de Arteria Pulmonar**

Concepto de REANIMACIÓN HORIZONTAL , siguiendo las premisas de los artículos de Rivers y Schoemaker e incluyendo aquellos pacientes mas graves desde un primer momento . La HEMOFILTRACIÓN VENOVENOSA CONTINUA DE ALTO Y MUY ALTO VOLUMEN , puede conseguir incrementar la VENTANA TERAPEÚTICA DE RESCATE (pacientes con lactato superior a 4 y valores deficitarios de SvO2 , inferiores al 65% , con dosis elevadas de Noradrenalina y adecuadamente resucitados) son subsidiarios de la Terapia Convectiva en cuestión .

DESGLOSE ALGORITMO TERAPEÚTICO DE ACTUACIÓN

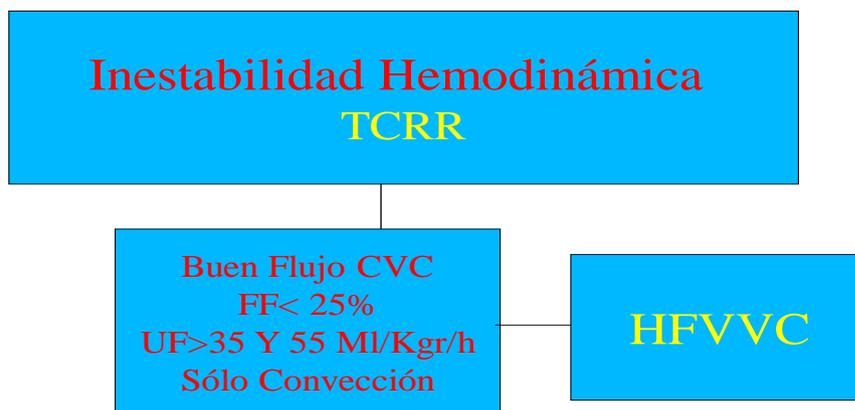


FIGURA 13 : PROTOCOLO DE NUESTRA UNIDAD



FIG 14 CATÉTERES UTILIZADOS

En todo momento utilizaremos la Modalidad Continua y catéteres de 13 y 13,5 French, 15 Y 24 cm de Longitud respectivamente (Yugulares y femorales) .

Tras la dosis inicial que se mantiene durante AL MENOS 96 HORAS hasta conseguir la estabilidad del paciente en ambos brazos de tratamiento , se permite disminuirla (**APROXIMACIÓN DINÁMICA DE DOSIS**) , hasta retirar la máquina cuando el paciente se encuentre estable desde el punto de vista respiratorio y hemodinámico , con la infección controlada y con diuresis superiores a 500ml/24 horas sin apoyo diurético . Estable desde el punto de vista respiratorio significa que el paciente presenta una PaO₂/FiO₂ superior a 250 mm de Hg y preferiblemente superior a 300 y desde el punto de vista hemodinámico que este sin apoyo vasoactivo . También debemos tener precaución con los balances extremadamente positivos , causa frecuente de fracaso del weaning ó destete de la ventilación mecánica .

TODOS LOS PACIENTES SON SUSCEPTIBLES EN ÚLTIMAS FASES DEL TRATAMIENTO DE RECIBIR SESIONES DE DIÁLISIS CONTINUA Y/O INTERMITENTE .

MEMBRANAS : Se utilizó en el estudio membranas de Polisulfona HF 19 de aproximadamente 2 m² , que permite depurar moléculas de pm inferior a los 40000-45000 daltons (**DEPURACIÓN CONVECTIVA**) . Esta membrana presenta una capacidad de corte superior a la de AN69 , donde además predomina el mecanismo adsorptivo y probablemente en pacientes muy críticos donde el factor tiempo depurativo es crucial , se pierda eficacia ; de ahí nuestra preferencia por este tipo de filtro .

TABLA 5 MEMBRANAS UTILIZADAS

CARACTERÍSTICAS	MEMBRANA HF-19
1.- QS	HASTA 450 ML/MIN
2.- LONGITUD DE LA FIBRA	241 MM
3.- GROSOR FIBRA	30 MICRAS
4.- SUPERFICIE	1,9M2
5.- MEMBRANA	POLIÉTER-SULFONA
6.- MATERIAL EXTERIOR	POLIURETANO
7.- PTM MÁXIMA	400 MM DE HG

5.- FORMATO DE RECOGIDA DE VARIABLES

TABLA 6

CARACTERISTICAS PACIENTE , RIFLE Y SCORES DE GRAVEDAD

EDAD	PUNTO 0	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7	DÍA 8	DÍA 9	DÍA 10
SEXO											
PESO (KGR)											
ALTURA (CMS)											
APACHE II AL INGRESO											
SOFA AL INGRESO											
CAUSA FRA (MÉDICA . O, TRAUMA)											
UREA BASAL											
CREATININA AL INGRESO											
CCR											
CLASIFICACIÓN RIFLE											
ECG											
T											

RESPIRATORIO

PACQ2/FIQ2	PUNTO 0	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7	DÍA 8	DÍA 9	DÍA 10
PACQ2											
PACCQ2											
PACQ2/FIQ2											
PH											

TABLA 7

FC	PUNTO 0	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7	DÍA 8	DÍA 9
PAM						CARDIOVASCULAR				
PAPM										
PECP										
GC										
RVS										
RVP										
DO2										
VO2										
DIURESIS HORARIA										
LÍQUIDOS ADMINISTRADOS										
BICARBONATO										
LACTATO										

CARDIOVASCULAR 8

DROGAS VASOACTIVAS

NORADRENALINA	PUNTO 0	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7	DÍA 8	DÍA 9	DÍA 10	DÍA 11
DOBUTAMINA												
DOPAMINA												
LEVOSIMENDAN												
VASOPRESINA												

TABLA 9



TRANSFUSIONES

HEMATÍES	PUNTO 0	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7	DÍA 8	DÍA 9	DÍA 10
HGB											
HTO											
PLAQUE- TAS											
CONTAJE PLAQUETA RIO											
PLASMA											

TABLA 10

TABLA 11 BIOQUIMICA

ALBÚMINA PROT TOT	PUNTO 0	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3 METABOLISMO Y MEDIADORES INFLAMATORIOS	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7	DÍA 8	DÍA 9	DÍA 10
SODIO											
POTASIO											
FÓSFORO											
MAGNESIO											
COLORO											
BILIRRUBINA GOT											
IL-1											
IL-6											
TNF-ALFA											
GLUCOSA											



TABLA12

INFECCIOSO

CONTAJE LEUCOCITARIO	PUNTO 0	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7	DÍA 8	DÍA 9	DÍA 10
CULTIVOS GRAM (+)											
CULTIVOS GRAM (-)											
MUESTRAS FÚNGICAS											
AB PROCALCITONINA											

PARÁMETROS DE COAGULACIÓN

ACTIVIDAD DE PROTROMBINA	PUNTO 0	DÍA 1	DÍA 2	DÍA 3	DÍA 4	DÍA 5	DÍA 6	DÍA 7	DÍA 8	DÍA 9	DÍA 10
TTPA											
INR											
FIBRINÓGENO											
DÍMERO D											

TABLA 13

IV.6.- Periodos de estudio

Primer periodo: Inicio junio de 2008 hasta Junio del 2012 para introducción de pacientes y recogida de datos , además de una primera revisión de la Bibliografía sobre el tema en cuestión .

Segundo periodo: análisis de datos con programa estadístico SPSS (junio 2012 hasta Diciembre 2014) . Segundo periodo de revisión Bibliográfica con ensayos clínicos mas recientes y últimos artículos .

Tercer periodo: Interpretación de los resultados y desarrollo de la Tesis (Diciembre 2014 hasta Noviembre del 2015) .

TABLA 14 CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	2008-2012 (junio-junio)	2012-2014 (junio-Diciembre)	2015 (Enero- Noviembre)
PRIMER	Diseño del estudio, Inclusión pacientes y primera revisión bibliográfica		
SEGUNDO	Analisis de los datos y segunda revisión de últimos ensayos clínicos y bibliografía reciente		
TERCER PERIODO	Interpretación de los resultados y desarrollo de la tesis		

IV.7.- Análisis de Datos

La recogida de datos se realizará de forma anónima y confidencial.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizará mediante SPSS (Chicago, USA).

Se calculará para las variables cuantitativas, media, desviación típica, error estándar, tamaño y valores mínimo y máximo, y en las cualitativas, frecuencia absoluta y relativa porcentual.

Para analizar las diferencias observadas en las frecuencias de las variables de interés que son estadísticamente significativas, en el caso de variables cualitativas se evaluarán mediante el test de la Chi-cuadrado o a través de la prueba exacta de Fisher en el caso de que el porcentaje de valores esperados menores de 5 supere el 20%. Se calculará la razón de ventajas (odd ratio) y sus correspondientes intervalos de confianza al 95%.

En el caso de que se estudien las diferencias entre variables cuantitativas continuas se aplicará el test de la T de Student siempre que se satisfaga la condición de normalidad y en caso contrario se aplicarán los correspondientes test no paramétricos.

Se trabajará con un nivel de confianza del 95% considerándose, pues, los valores de p inferiores a 0.05 como estadísticamente significativos.

Se aplicará un análisis multivariante con regresión logística paso a paso para identificar las variables predictoras de la mortalidad, controlando los posibles factores de confusión e interacciones.

IV.8 Aspectos Éticos

Los datos han sido tratados con la más absoluta confidencialidad según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, los pacientes han

sido identificados para el estudio mediante un código que sólo el investigador principal y el responsable del servicio pudieran relacionar con el paciente estudiado.

A todos los pacientes, que participaron en el estudio se les explicó la finalidad del mismo, previamente a la firma del documento del Consentimiento Informado, garantizando siempre la confidencialidad de los datos en relación a la publicación de los resultados anexo CI.

El estudio cumple con los principios éticos de la investigación en humanos que se recogen en la Declaración de Helsinki. Se presentó al Comité Provincial de Investigación Ética de Málaga

A todos los pacientes seleccionados para el estudio (o en su caso a los familiares más directos que es la norma habitual) se les explicara que los datos serán evaluados de forma específica para mejorar los resultados de su enfermedad grave; se hará constar en la historia clínica esta información detallada, y se les propondrá que firmen la correspondiente hoja del consentimiento informado. Los familiares son informados diariamente en ocasiones hasta en dos ocasiones dada la gravedad inicial de la situación Clínica (ANEXO VI) .



**Análisis de la mortalidad en pacientes con shock séptico tratados con
resucitación precoz y hemofiltración veno-venosa continua de alto y muy alto
volumen**

V. RESULTADOS

V.1 PERFIL DE LA MUESTRA DE PACIENTES

V.1.1 Datos demográficos

La edad media de la población estudiada fue de $55,21 \pm 15,8$ años con un rango entre 14 y 80, sin apreciar diferencias significativas a nivel de medias y DS y de medianas 58,5 vs. 54 años, entre el Grupo 1 (35ml/Kg/h) y el Grupo 2 (55ml/Kg/h), 56,65 vs. 53,70 años (Tabla XV).

Predominó el sexo masculino en el global de pacientes con shock séptico, con 62 varones (60,8%) y 40 mujeres (39,2%), sin apreciar diferencias significativas entre los dos grupos (Tabla XVI I).

Tabla 15. Edad Media de la muestra de pacientes

	Grupo 1: 35 ml/Kg/h			Grupo 2: 55 ml/Kg/h			Total		
Edad*	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango
Años	56,65	14,8	14-78	53,70	16,82	17-80	55,21	15,82	14-80

(*) *T student: p=ns*

Tabla 16. Mediana de la Edad de la muestra de pacientes

	Grupo 1: 35 ml/Kg/h			Grupo 2: 55 ml/Kg/h			Total		
Edad*	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75
Años	58,5	52	60	54	49	58	57,5	42	69

* *U de Mann-Whitney: p=ns*

Tabla 17. Distribución por género

	Grupo 1: 35 ml/Kg/h		Grupo 2: 55 ml/Kg/h		Total	
Género*	Número	% Grupo	Número	% Grupo	Número	%
Varones	29	55,8 %	33	66 %	62	60,8 %
Mujeres	23	44,2 %	17	34 %	40	39,2 %
Total	52	100 %	50	100 %	102	100

(*) *Chi Cuadrado: p=n*

Análisis de la mortalidad en pacientes con shock séptico tratados con resucitación precoz y hemofiltración veno-venosa continua de alto y muy alto volumen

V.1.2 Características clínicas de los pacientes

El motivo de ingreso en la UCI de los pacientes estudiados fue la patología médica en un 75,5% seguido de patología quirúrgica urgente en el 24,5%, sin diferencias significativas en ambos grupos (Tabla XVIII).

Tabla18. Patología del motivo ingreso hospitalario*

Patología UCI*	Grupo 1: 35 ml/Kg/h		Grupo 2: 55 ml/Kg/h		Total	
	N	% Grupo	N	% Grupo	N	%
Médica	38	73	35	70	73	72
Quirúrgica	14	27	15	30	29	71
Total	52	100 %	50	100 %	102	100

*Chi Cuadrado $p=ns$

Las escalas de gravedad durante las primeras 24 horas a nivel del APACHE II y SOFA no mostró diferencias significativas entre ambos grupos, con valores medios de 27,51 y 13,26, Tabla XIX.

Tabla 19. Escalas gravedad primeras 24 horas UCI

Variables	Grupo 1: 35 ml/Kg/h			Grupo 2: 55 ml/Kg/h			Total		
	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango
Apache II*	27,19	4,47	20-40	27,86	3,6	21-37	27,51	4,09	20-40
SOFA*	12,96	2,3	8-20	13,58	1,9	10-19	13,26	2,1	8-20

* T Student, $p=ns$

V.1.3 Origen de la infección y etiología microbiológica

La causa más frecuente del origen del foco fue la respiratoria condensante con 56 casos (55%), seguida de la infección abdominal grave (peritonitis secundaria, terciaria y dehiscencia de suturas) en 25 casos (24%), en 9 casos (9%) el origen fue genito-urinaria, en 4 casos (4%) el foco se relacionó con los tejidos blandos y por último la bacteriemia y otras causas estuvo presente en 8 casos (6%); no se

Análisis de la mortalidad en pacientes con shock séptico tratados con resucitación precoz y hemofiltración veno-venosa continua de alto y muy alto volumen

apreciaron diferencias significativas en ambos grupos de terapia, (Tabla XX, Gráfico 1).

A nivel microbiológico destaca el mayor porcentaje de las infecciones por Gram negativo (39%), seguida por Gram positivo (30%), con un 28% de etiología desconocida. En ambos grupos los porcentajes fueron similares (Tabla XXI, Gráfico 2).

Tabla 20. Origen de la infección

Origen Infección*	Grupo 1: 35 ml/Kg/h		Grupo 2: 55 ml/Kg/h		Total	
	N	% Grupo	N	% Grupo	N	%
Neumonía	29	56	27	54	56	55
Abdominal	11	21	14	28	25	24
Infección Tracto Urinario	5	10	4	8	9	9
Piel/Partes Blandas	3	6	1	2	4	4
Bacteriemias y otras	4	7	4	8	8	8
Total	52	100 %	50	100 %	102	100

*Chi cuadrado $p=ns$

Gráfico 1. Origen Infección

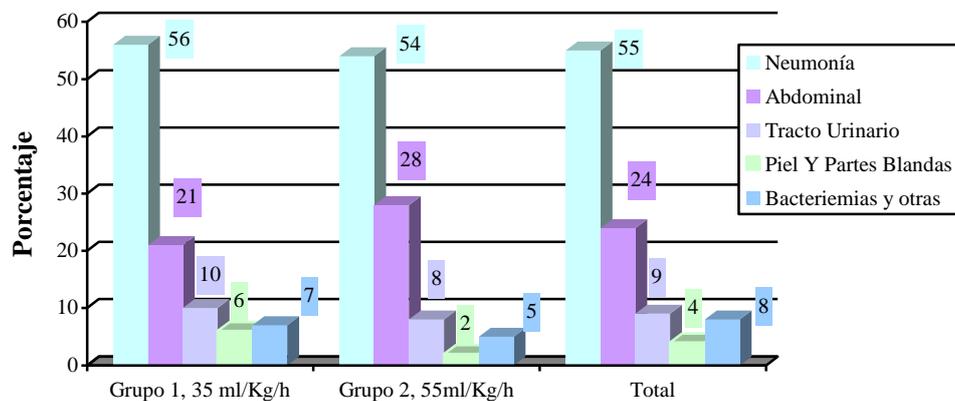
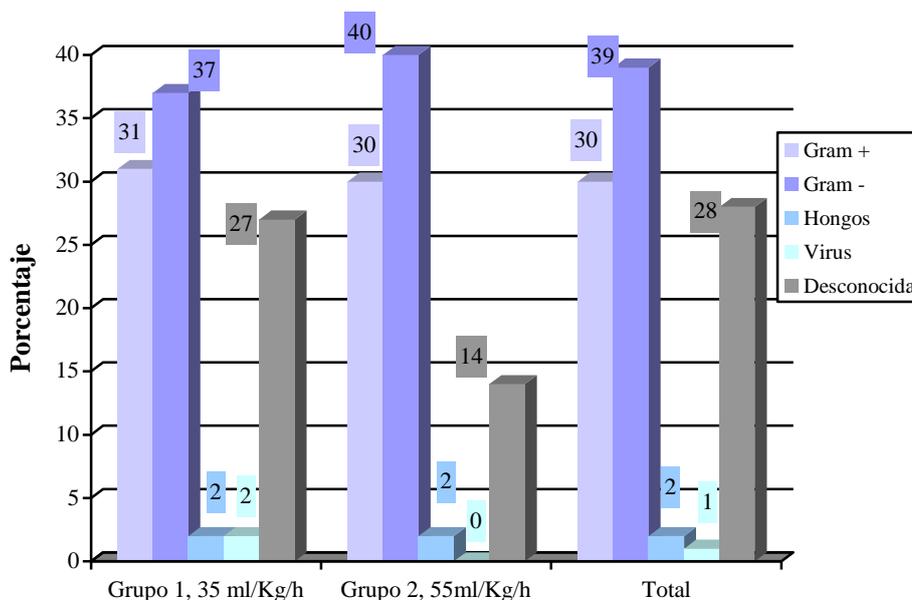


Tabla 21. Resultados Microbiológicos

Origen Infección*	Grupo 1: 35 ml/Kg/h		Grupo 2: 55 ml/Kg/h		Total	
	N	% Grupo	N	% Grupo	N	%
Gram +	16	31	15	30	31	30
Gram -	20	37	20	40	40	39
Hongos	1	2	1	2	2	2
Virus	1	2	0	0	1	1
Desconocida	14	27	14	28	28	28
Total	52	100 %	50	100 %	102	100

*Chi cuadrado $p=ns$

Grafico 2. Etiología Microbiológica



V.1.4 Grado de Disfunción Renal Aguda .

Cabe destacar que el 23,5% de la muestra no presentaba Fracaso Renal Agudo (NFRA) y que un 8,8% presentaba disfunción renal incipiente. En ambos grupos el grado de disfunción renal no mostró diferencias significativas (Tabla XXII, Gráfico 3) .

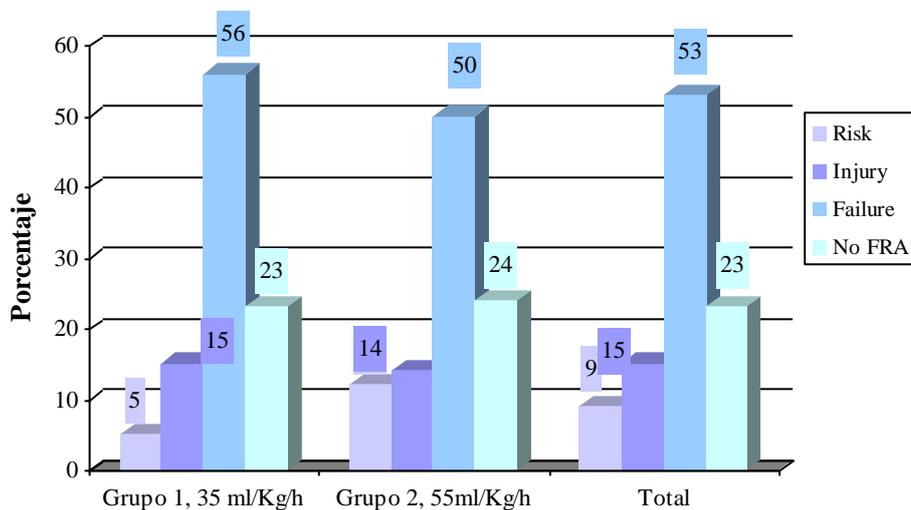
Análisis de la mortalidad en pacientes con shock séptico tratados con resucitación precoz y hemofiltración veno-venosa continua de alto y muy alto volumen

Tabla 22. Clasificación del grado de Disfunción Renal (RIFLE)

Variables	Grupo 1: 35 ml/Kg/h		Grupo 2: 55 ml/Kg/h		Total	
	N	% Grupo	N	% Grupo	N	%
Risk (R)	3	6	6	12	9	9
Injury (I)	8	15	7	14	15	15
Failure (F)	29	56	25	50	54	53
No FRA	12	23	12	24	24	23
Total	52	100 %	50	100 %	102	100

*Chi cuadrado $p=ns$

Grafico 3. Grado de Disfunción Renal



Las cifras medias o medianas de la creatinina al ingreso y de la diuresis en las primeras 24 horas no mostró diferencias significativas entre ambos grupos, Tablas XXIII y XXIV.

Tabla 23: Creatinina Media al ingreso y Diuresis Media primeras 24 horas*

Variables	Grupo 1: 35 ml/Kg/h			Grupo 2: 55 ml/Kg/h			Total		
	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango
Creatinina	2,16	1,44	0,5-7	2,38	3,02	0,4-14	2,27	2,2	0,4-14
Diuresis 1ª24 h	1569	1376	0-5350	1428	1342	0-5500	1500	1354	0-5500

Análisis de la mortalidad en pacientes con shock séptico tratados con resucitación precoz y hemofiltración veno-venosa continua de alto y muy alto volumen

* *T student: p=ns*

Tabla 24: Mediana Creatinina ingreso y Mediana Diuresis 1ª 24 horas*

Variables	Grupo 1: 35 ml/Kg/h			Grupo 2: 55 ml/Kg/h			Total		
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75
Creatinina	1,6	1,12	2,82	1,4	0,9	2,52	1,6	0,9	2,58
Diuresis 1ª24	1172	412	2240	940	433	1947	1060	433	2190

* *U de Mann-Whitney: p=ns*

V.1.5 Grado de Disfunción Respiratoria

La mayoría de los pacientes 72% mostraban la presencia del SDRA, sin diferencias significativas en ambos grupos, (Tabla XXV, Gráfico 4).

Tabla 25. Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto

SDRA *	Grupo 1: 35 ml/Kg/h		Grupo 2: 55 ml/Kg/h		Total	
	Número	% Grupo	Número	% Grupo	Número	%
Sí	35	67	38	76	73	72
No	17	33	12	24	29	28
Total	52	100 %	50	100 %	102	100

**Chi cuadrado p=ns*

Al ingreso las cifras del cociente respiratorio en ambos grupos no mostró diferencias significativas tanto a nivel de medias como de medianas. De igual forma a nivel de los días de ventilación mecánica se aprecia un aumento en el segundo grupo respecto al primer grupo a nivel de mediana 9 vs. 7 días ($p=0,06$), Tablas XXVI y XXVII.

Grafico 4. Síndrome de Distress Respiratorio del Adulto

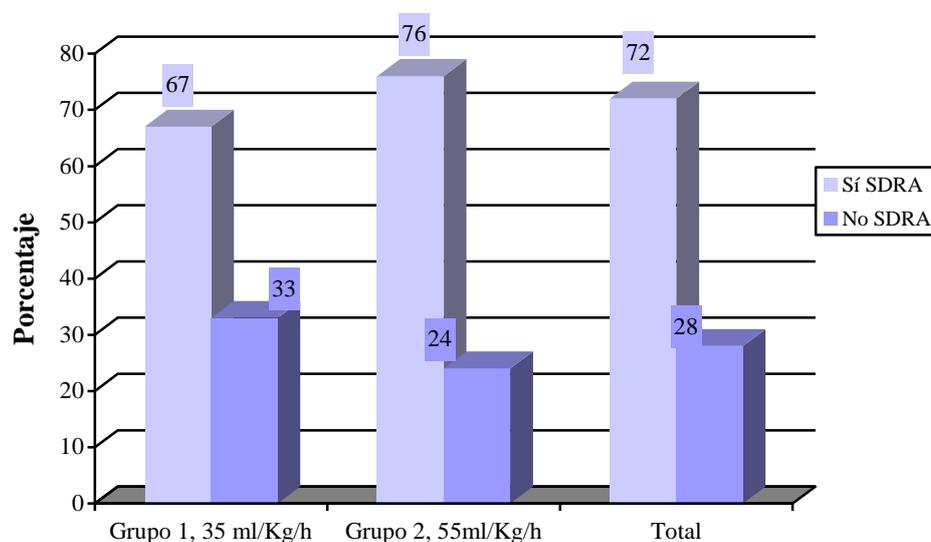


Tabla 26. Mediana Cociente Respiratorio ingreso y Ventilación Mecánica

Variables	Grupo 1: 35 ml/Kg/h			Grupo 2: 55 ml/Kg/h			Total		
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75
PaO2/FiO2*	169	130	244	144	77	187	146	79	207
Días VM**	7	4	12,7	9	4,75	18	8	4	16

*U de Mann-Whitney: (*p=ns), (** p=0,06)*

Tabla 27. Media Cociente Respiratorio ingreso y Ventilación Mecánica

	Grupo 1: 35 ml/Kg/h			Grupo 2: 55 ml/Kg/h			Total		
	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango
PaO2/FiO2*	165	90,9	53-450	153	97	50-526	2,27	2,24	50-526
Días de VM*	9,8	10,14	0-47	12,5	9,8	0-40	11,13	10	0-47

** T-Student, p=ns*

V.1.6 Disfunción hemodinámica

Cerca del 50% de los pacientes fueron monitorizados con el catéter de Swan Ganz para realizar la resucitación en las primeras horas guiada por objetivos

Análisis de la mortalidad en pacientes con shock séptico tratados con resucitación precoz y hemofiltración veno-venosa continua de alto y muy alto volumen

hemodinámicos; en el grupo 2 se realizaron más procedimientos de monitorización con diferencias significativas, (Tabla XXVIII, Gráfico 5).

Tabla 28. Procedimiento Monitorización Hemodinámica (Swan-Ganz)

Swan-Ganz*	Grupo 1 : 35 ml/Kg/h		Grupo 2: 55 ml/Kg/h		Total	
	N	% Grupo	N	% Grupo	N	%
Sí	16	31	29	58	45	44
No	36	69	21	42	57	56
Total	52	100 %	50	100 %	102	100

*Chi cuadrado 7,6; $p=0,005$

La presión arterial media (n=102), el lactato (n=102) y la saturación venosa mixta de oxígeno (n=45) a las 6 horas del ingreso de UCI no mostró diferencias significativas entre ambos grupos, tanto en medias como en medianas; sin embargo, el gasto cardiaco (n=45) y la dosis inicial de noradrenalina (n=102) mostró diferencias significativas tanto con el estadístico de a T student como con la U de Mann-Whitney, Tablas XXIX y XXX.

Gráfico 5. Monitorización Hemodinámica*

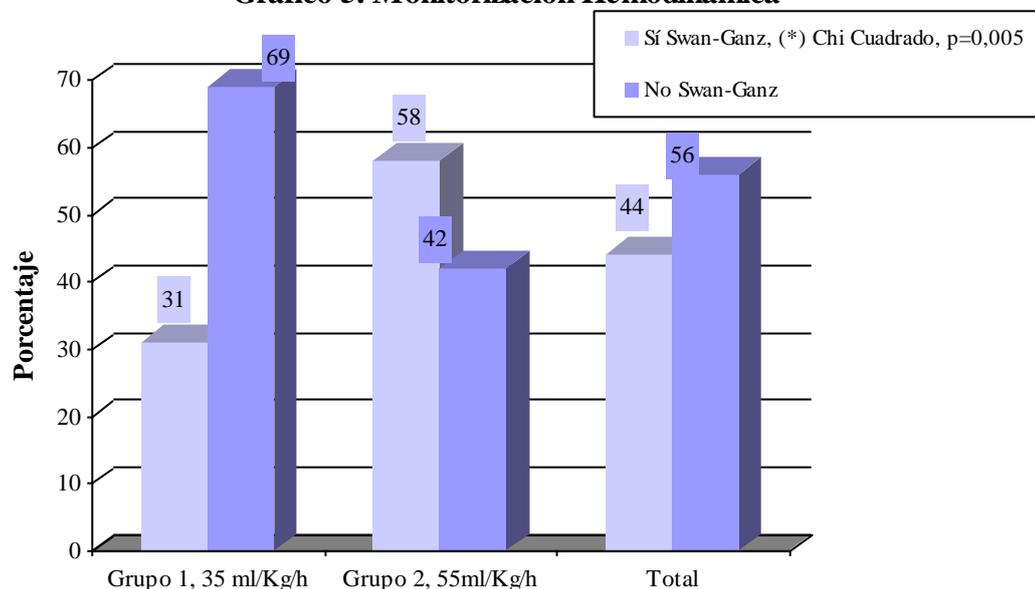


Tabla 29. Valoración y Soporte hemodinámico ingreso y 1^{as} 6 h (mediana)

Variables	Grupo 1: 35 ml/Kg/h			Grupo 2: 55 ml/Kg/h			Total		
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75
PAM*, n=106	60	55	65	60	55	67,75	60	55	65
GC**, n=46	6	3,5	10	8	7	10	7,3	4,87	11
Lactato*, n=102	4	3	5	4	4	6	4	3,2	5
SvO2*, n=45	58	55	67,75	58	56	62	58	55	66
NA***, n=102	0,8	1,25	1,96	1,6	1,47	2,19	1,5	0,8	2,30

PAM: Presión Arterial Media; GC: Gasto Cardíaco; SvO₂: Saturación venosa mixta; NA: Noradrenalina. U de Mann-Whitney: (*p=ns), (**p=0,04) (**p=0,03)

Tabla 30. Valoración y Soporte Hemodinámico ingreso, 1^{as} 6 horas (media)

Variables	Grupo 1: 35 ml/Kg/h			Grupo 2: 55 ml/Kg/h			Total		
	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango
PAM *, n=102	60,6	8	50-80	61,8	12,6	45-110	61,2	10,5	45-110
GC**, n=46	6,5	3,28	2-12	8,7	3,5	3,5-16	7,9	3,6	2-16
Lactato*, n=102	4,3	2,3	1,3-12	4,7	2	1,1-10	4	3,2	5
SvO2*, n=45	61	8,4	50-80	59,5	8,3	45-80	60	8,3	45-80
NA***, n=102	1,41	0,84	0,3-3,5	1,8	0,95	0,4-4,2	1,6	0,6	0,3-4,2

PAM: Presión Arterial Media; GC: Gasto Cardíaco; SvO₂: Saturación venosa mixta; NA: Noradrenalina. T-Student (*p=ns); (**p=0,04); (**p=0,03)

El análisis en el grupo de pacientes con monitorización hemodinámica (n=45) se apreció un mayor porcentaje en el perfil hiperdinámico frente al hipodinámico, 60% vs. 40%. En el grupo 2 (55ml/Kg/h) el perfil hiperdinámico fue superior respecto al grupo 1, 72% vs. 38% , p=0,02, Tabla XXXI.

Tabla 31. Perfil Hemodinámico del Shock Séptico

Perfil Shock Séptico*	Grupo 1 : 35 ml/Kg/h		Grupo 2: 55 ml/Kg/h		Total	
	Número	% Grupo	Número	% Grupo	Número	%
Hiperdinámico	6	38	21	72	27	60
Hipodinámico	10	62	8	28	18	40
Total	16	100 %	29	100 %	45	100

Análisis de la mortalidad en pacientes con shock séptico tratados con resucitación precoz y hemofiltración veno-venosa continua de alto y muy alto volumen

(*) *Chi Cuadrado: 5,23; p=0,02*

La relación entre ambos tipos de shock y la microbiología muestra un porcentaje más elevado en el shock hipodinámico (44%) de los gérmenes Gram +, mientras en el en el grupo del shock hiperdinámico fue superior la presencia de los Gram negativos, (48%, $p=0,05$), (Tabla XXXII).

Tabla 32. Perfil Hemodinámico Shock séptico y Germen (Gram)

Gram *	Shock Hiperdinámico		Shock Hipodinámico		Total	
	N	% Grupo	N	% Grupo	N	%
Gram +	10	37	8	44	18	40
Gram -	13	48	3	17	16	36
Otros/Desconocido	4	15	7	39	11	24
Total	27	100 %	18	100 %	45	100

Chi Cuadrado: 5,71; p=0,05

Las medidas de resucitación de las primeras seis horas y de soporte de las primeras 24 horas no muestran diferencias significativas en ambos grupos, con unos valores medios entre 73 y 82% de cumplimiento. El aporte medio de volumen en las primeras 24 horas fue de 5340 ml, sin diferencias entre ambos grupos, Tabla XXXIII.

Tabla 33. Medidas de Resucitación y de Soporte, SSC

Variables*	Grupo 1: 35 ml/Kg/h			Grupo 2: 55 ml/Kg/h			Total		
	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango
Volumen	5028	2486	782-13840	5664	2455	1890-13475	5340	2479	782-13840
SSC 6 h	82,46	9,8	50-100	82,64	10,46	43-100	82,54	10	43-100
SSC 24 h	73,63	10,6	50-100	72,92	15	25-100	73,28	12,99	25-100

* *T Student, p=ns*

Análisis de la mortalidad en pacientes con shock séptico tratados con resucitación precoz y hemofiltración veno-venosa continua de alto y muy alto volumen

V.2 SUPERVIVENCIA A LOS 28 DÍAS, HOSPITALARIA Y A LOS 90 DÍAS

La mortalidad en UCI de la serie global fue del 19%, con un mayor porcentaje en el grupo uno, 23% vs. 16% respecto el grupo 2, Tabla XXXIV y Gráfico 6.

El análisis de la mortalidad hospitalaria mostró un aumento de 8 puntos a nivel del % en el grupo uno y de 10 puntos en el grupo dos, persistiendo un menor porcentaje en este grupo, siendo la global del 29%, Tabla XXXV y Gráfico 7.

Tabla 34. Supervivencia a los 28 días

Supervivencia	Grupo 1: 35 ml/Kg/h		Grupo 2: 55 ml/Kg/h		Total	
	Número	% Grupo	Número	% Grupo	N	%
Sí	40	77	42	84	82	81
No	12	23	8	16	20	19
Total	52	100 %	50	100 %	102	100

*Chi cuadrado $p=ns$

Tabla 35. Supervivencia Hospitalaria

Supervivencia	Grupo 1: 35 ml/Kg/h		Grupo 2: 55 ml/Kg/h		Total	
	Número	% Grupo	Número	% Grupo	Número	%
Sí	36	69	37	74	73	72
No	16	31	13	26	29	28
Total	52	100 %	50	100 %	102	100

*Chi cuadrado $p=ns$

Análisis de la mortalidad en pacientes con shock séptico tratados con resucitación precoz y hemofiltración veno-venosa continua de alto y muy alto volumen

Grafico 6. Supervivencia 28 días

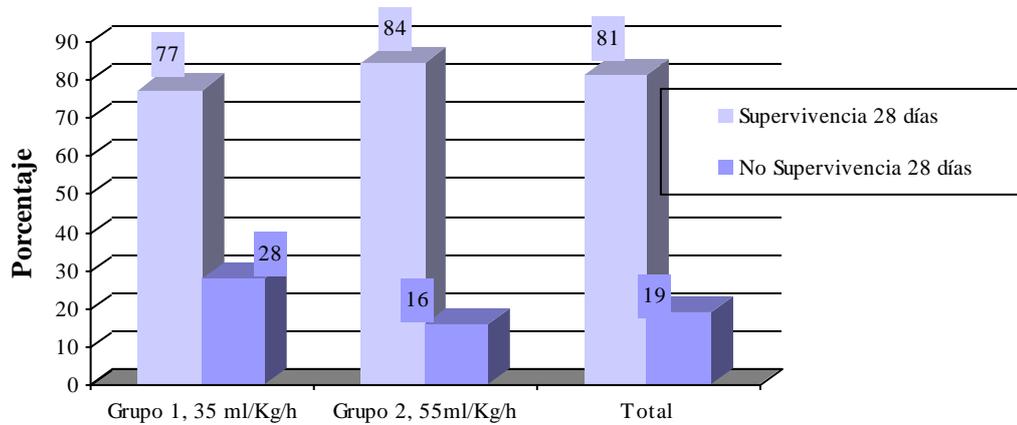
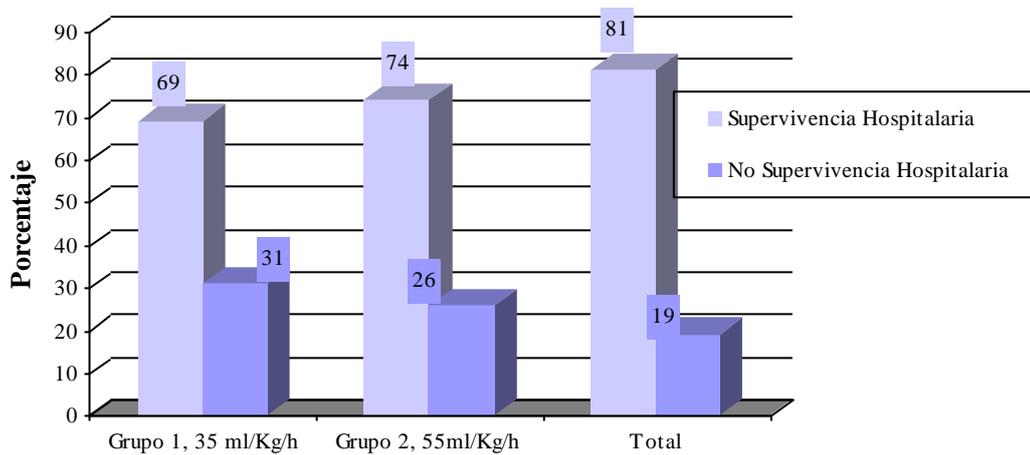


Grafico 7. Supervivencia Hospitalaria



La mortalidad a los 90 días subió dos puntos en el grupo uno sin presentar cambios en el grupo 2, siendo del 29,4% la global. Se mantienen las diferencias no significativas en la mortalidad, siendo inferior en el grupo dos, Tabla XXXVI y Gráfico 8.

Tabla 36. Supervivencia a los 90 días

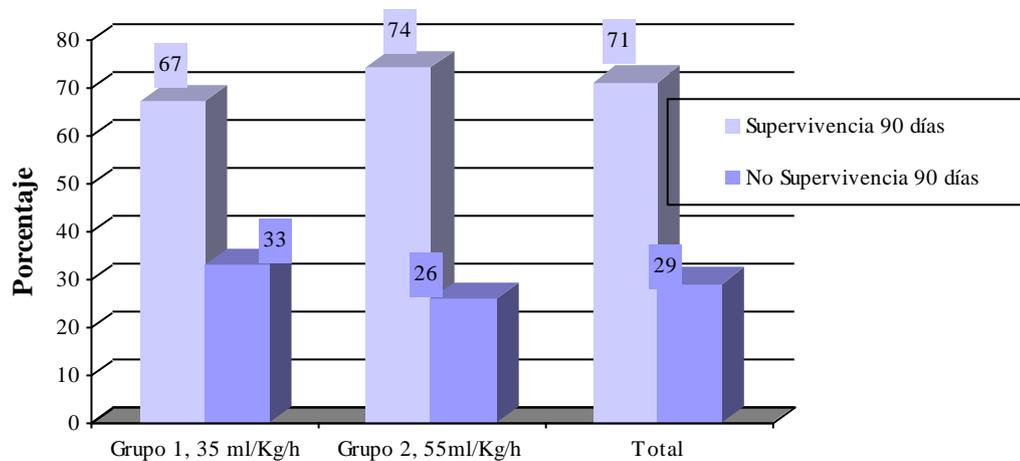
Supervivencia	Grupo 1: 35 ml/Kg/h		Grupo 2: 55 ml/Kg/h		Total	
	Número	% Grupo	Número	% Grupo	N	%
Sí	35	67	37	74	72	71
No	17	33	13	26	30	29
Total	52	100 %	50	100 %	102	100

*Chi cuadrado $p=ns$

La supervivencia a los 28 días con HDFVVC a 55 ml/Kgr/h respecto a 35 ml/Kgr/h presenta un Riesgo Relativo de 0,635 para un intervalo de confianza de (0,235- 1,715) con valores de p de 0,25 ; sin alcanzar significación estadística.

La supervivencia a los 90 días con HDFVVC a 55 ml/kg/h respecto a 35 ml/kg/h presenta un Riesgo Relativo de 0,723 para un intervalo de confianza (0,30- 1,70) sin alcanzar significación estadística.

Grafico 8. Supervivencia 90 días



Entre los factores que inciden en la mortalidad, destacamos mayor edad, 64 vs. 53 años ($p=0,006$). Una escala APACHE II más elevada 28,7 vs. 27,2, Mayor nivel de disfunción multiorgánica 14,7 vs. 12,9 ($p=0,001$), niveles más elevados de creatinina al ingreso 2,3 vs. 2,1, de lactato 5,8 vs. 4,26 ($p=0,04$) y procalcitonina 55,7 vs. 23,99, Tabla XXXVII.

Análisis de la mortalidad en pacientes con shock séptico tratados con resucitación precoz y hemofiltración veno-venosa continua de alto y muy alto volumen

Tabla 37. Mortalidad, Edad, Escalas Gravedad y Biomarcadores

Variables*	Vivos			Fallecidos			Total		
	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango
Años*	53	16	14-79	64	11	37-80	55	15	14-80
APACHE II	27,2	4,15	20-40	28,7	3,7	21-35	27,5	4	20-40
SOFA*	12,9	1,85	8-18	14,7	2,6	10-20	13,26	2,1	8-20
Cr Ingreso	2,3	2,5	0,4-14,3	2,1	1,3	0,6-5,4	2,27	2,3	,4-14,3
Lactato ingr*	4,26	1,72	1,14-10	5,8	3,3	2-12,1	4,56	2,2	1,1-12,1
PCT ingreso	23,99	47	0,11-285	55,7	97	1,9-309	30,2	61	,11-309

(*) *T student* $p=<0,05$

En la tabla XXXVIII se expresan los resultados de las medidas de resucitación de las seis primeras horas de la SSC y de soporte en las primeras 24 horas con la mortalidad, apreciándose un menor nivel de cumplimiento aunque sin diferencias significativas en el grupo de los fallecidos. La dosis inicial en mic/Kg/min de noradrenalina (NA) y a las 96 horas muestra una reducción en porcentajes de forma significativa 2,03 vs. 1,5 micr./Kg./min. ($p=0,02$) y 29 vs. 93 % de la dosis inicial de NA ($p=0,000$).

Tabla 38. Dependencia de NA y Calidad medidas SSC 6 y 24 horas

Variables	Vivos			Fallecidos			Total		
	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango
NA mic/K/m*	1,5	0,83	0,33-3,80	2,03	1,1	0,33-3,80	1,6	0,91	0,3-4,2
% NA 96h **	29,4	33,23	0-187	93	86	0-284	42	54	0-284
SSC 6 h***	83,35	9,6	43-100	79,25	11,5	50-100	82,54	10	43-100
SSC 24 h***	73,63	13,69	25-100	71,85	9,78	50-87	73,28	12,99	25-100

NA: Noradrenalina; SSC: Surviving Sepsis Campaign; *T Student*, * $p=0,02$;
** $p=0,000$; *** $p=ns$

V. 3 MONITORIZACIÓN SOPORTE VASOACTIVO A LAS 96 HORAS DEL INGRESO

En ambos grupos se reduce el porcentaje de la dosis inicial a las 96 horas del ingreso en la UCI, siendo más llamativa en el grupo 2, un 38% vs. un 45% de la dosis inicial, Tabla XXXIX.

Tabla 39 Dosis Inicial y Disminución Noradrenalina a las 96 h Ingreso

Disf. Hemodinámica	Grupo 1: 35 ml/Kg/h			Grupo 2: 55 ml/Kg/h			Total		
	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango
Inic.: NA mc/Kg/min*	1,42	0,84	0,3-3,5	1,80	0,95	0,4-4,2	1,6	0,91	0,3-4,2
NA mcg/kg/min 96 h	0,66	1,10	0-5,12	0,72	0,87	0-3,5	0,69	0,99	0-5,12
%Red NA: 96 h-Ingr	45	65	0-284	38	39	0-187	42	54	0-284

(*) *T Student* , $p=0,03$

V.4 INTERCAMBIO GASEOSO (PAO2/FIO2) A LAS 96 HORAS

La monitorización del cociente respiratorio a lo largo de las 96 horas del ingreso muestra una mejoría progresiva superando cerca del 100% del resultado inicial al de las 96 horas, siendo superior este incremento en el grupo 1 respecto el grupo 2, lo que permite observar que estas diferencias entre ambos grupos se aprecian de forma significativa a partir de las 48 horas, Tabla XL y XLI, gráfico 9..

Existen diferencias significativas al comparar las cifras de mediana en los días de ventilación mecánica durante la estancia en la UCI entre ambos grupos, tabla XL y XLI.

Análisis de la mortalidad en pacientes con shock séptico tratados con resucitación precoz y hemofiltración veno-venosa continua de alto y muy alto volumen

Tabla 40. Monitorización Cociente Respiratorio durante 96 horas (media)

Cociente Respiratorio*	Grupo 1: 35 ml/Kg/h			Grupo 2: 55 ml/Kg/h			Total		
	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango
PaO ₂ /FiO ₂ ing	165	90	53-450	153	97	50-520	159	93	50-526
PaO ₂ /FiO ₂ 24 h	194	89	59-415	178	91	57-477	186	90	57-477
PaO ₂ /FiO ₂ 48 h*	243	78	51-417	209	79	53-422	226	80	51-422
PaO ₂ /FiO ₂ 72 h*	278	89	52-500	241	88	50-453	260	90	50-500
PaO ₂ /FiO ₂ 96 horas*	314	107	60-657	260	90	60-420	288	102	60-657
PaO ₂ /FiO ₂ 96h-Ingreso	149	132	-	106	131	-	128	133	
Días V. Mecánica	9,8	10	0-47	12,5	9,8	0-40	11	10	0-47

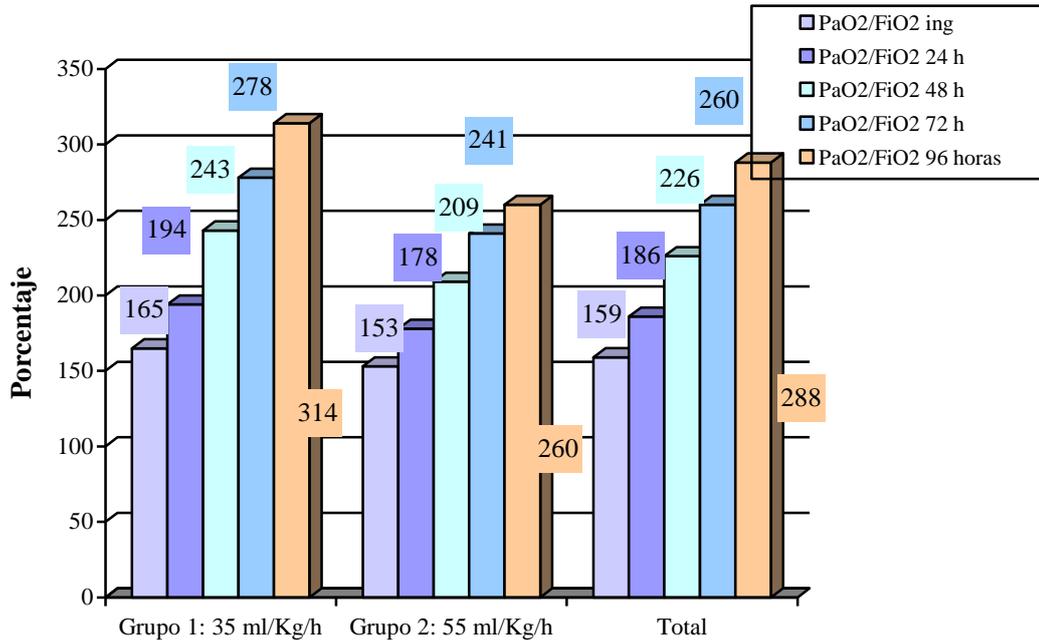
*T de Student $p=<0,05$

Tabla 41. Monitorización Cociente Respiratorio durante 96 horas (mediana)

PaO ₂ /FiO ₂ *	Grupo 1: 35 ml/Kg/h			Grupo 2: 55 ml/Kg/h			Total		
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75
PaO ₂ /FiO ₂ ing	154	83	230	144	77	187	146	79	207
PaO ₂ /FiO ₂ 24 h	187	132	250	160	108	244	180	115	246
PaO ₂ /FiO ₂ 48 h*	241	187	298	151	196	268	225	167	282
PaO ₂ /FiO ₂ 72*	271	220	322	250	180	289	265	211	302
PaO ₂ /FiO ₂ 96 horas*	310	258	283	276	207	318	295	240	350
PaO ₂ /FiO ₂ 96h-Ingr	160	81	234	120	28	207	142	59	220
Días V. Mecánica*	7	4	12	9	4,7	18	8	4	16

*U de Mann-Whitney, $p=<0,05$

Grafico 9. Monitorizacion PaO2/FiO2 durante 96 horas



V.5 PRECOCIDAD EN DEPURACION EXTRACORPOREA Y RECUPERACIÓN DE LA FUNCIÓN RENAL

La descripción de las tablas XLII y XLIII en medias y medianas, muestra diferencias casi y significativas entre ambos grupos cuando valoramos el intervalo para iniciar la TCDE en horas y la duración de la técnica en días.

Ambas variables muestran un tiempo más corto en el grupo 2 respecto al grupo 1, 17,5 horas vs. 27 horas ($p=0,07$) en el inicio de la aplicación y más duración de 7,8 vs. 5,4 días, $p=0,02$.

Tabla 42. Inicio en horas y duración en días de la TCDE (medias)

TCDE*	Grupo 1: 35 ml/Kg/h			Grupo 2: 55 ml/Kg/h			Total		
	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango	Media	DS	Rango
Tiempo Inicio h*	27	32	2-168	17,5	18,6	2-96	22,34	26,6	2-168
Duración TCDE días**	5,4	3,8	1-21	7,8	6	1-26	6,6	5,15	1-26

*T student, * $p=0,07$, ** $p=0,02$*

Análisis de la mortalidad en pacientes con shock séptico tratados con resucitación precoz y hemofiltración veno-venosa continua de alto y muy alto volumen

Tabla 43. Inicio en horas y duración en días de la TCDE (mediana)

	Grupo 1: 35 ml/Kg/h			Grupo 2: 55 ml/Kg/h			Total		
TCDE*	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75
Tiempo (Horas)*	13	8	34	12	4	24	12	6	24
Duración (Días)**	4	3,2	7	5,5	3,7	10,2 5	5	3,75	8

*U de Mann-Whitney, * p=0,06, **p=0,05*

Los pacientes incluidos en el estudio recuperan en su mayoría la función renal (89,2%), Un 10,8% de pacientes quedan con fracaso renal establecido (IRC previa)

Tabla 44. Grado de Recuperación de la Función Renal

Variables	Grupo 1: 35 ml/Kg/h		Grupo 2: 55 ml/Kg/h		Total	
Función Renal *	N	% Grupo	N	% Grupo	N	%
Completa	32	61,5	33	66	65	63,7
Parcial	15	28,8	11	22	26	25,5
Ausencia	5	9,6	6	12	11	10,8
Total	52	100	50	100	102	100

**Chi Cuadrado p=ns*

Los pacientes incluidos en el estudio recuperan en su mayoría la función renal (89,2%), Un 10,8% de pacientes quedan con fracaso renal establecido.

I.5 DISCUSIÓN , REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA DE ARTÍCULOS FUNDAMENTALES EN TCDE :

De los artículos existentes en la literatura médica , cabe destacar por encima de todos como artículo “ princeps “ el de RONCO [21] donde se llega a determinar la “ Cifra mágica “ a partir de la cual consideramos ALTO VOLUMEN , relacionado con el paciente en situación de Shock séptico . La dosis inferida es de 35 ML/KGR/H . A continuación procedemos a describir y analizar dicho artículo .

Se incluyen 425 pacientes , con edad media de 61 años , pacientes todos ellos críticos que presentaban fracaso renal agudo . Los pacientes fueron aleatorizados a dosis de Convección respectivas de 20 ml/Kgr/h (N=146) , 35 MI/Kgr/h (N= 139) ó 45 MI/KGR/H (N=140) . El End-Point primario venía dado por la Supervivencia a los 15 días tras suspender la Hemofiltración . Se analizó también la recuperación de la función renal así como las complicaciones del tratamiento . El análisis se realizó por Intención de Tratar . La Supervivencia en el primer grupo fue significativamente inferior respecto al grupo 2 ($p=0,0007$) y 3 ($p=0,0013$) . La diferencia entre los grupos 2 y 3 no difiere significativamente ($p=0,87$). **Los supervivientes en todos los grupos presentaban una concentración de Nitrógeno Ureico en sangre inferior antes de comenzar la Hemofiltración respecto a los No Supervivientes .** 95% , 92% y el 90% de los supervivientes en los grupos 1,2 y 3 respectivamente , presentaron una recuperación completa de la Función Renal . La frecuencia de complicaciones fue similar en todos los grupos (baja) . Ronco et al interpretan en su estudio que la Mortalidad en su muestra de pacientes críticos es Elevada , pero que incrementando la dosis de convección se mejora la Supervivencia . Recomiendan prescribir dosis de al menos 35 MI/KGr/h en estos pacientes . En el Hospital de St Bartolo (Vicenza) , la HFVVC constituye la primera línea de tratamiento de TCDE en pacientes críticos de Intensivos con Fracaso Renal Agudo desde 1980 . Los pacientes que se enrolan en el estudio proceden de 2 Uci,s del mismo hospital . Todos los pacientes incluidos presentaban FRA , con concentraciones anormales de Nitrógeno Ureico en sangre y de Creatinina y con oliguria (diuresis inferior a 200 cc en las últimas 12 horas) a pesar de una adecuada resucitación . En la mayoría de los pacientes , los desórdenes hemodinámicos fueron

monitorizados mediante la inserción de un Catéter de arteria Pulmonar . En los pacientes en los cuales se consideró también se pautó perfusión de furosemida .

El estudio se inició en 1994 y el último paciente fue reclutado en Septiembre de 1999 . La vía de inserción utilizada fue la Vena yugular interna (catéter de Doble lumen) . El rango de flujo sanguíneo se mantuvo entre 120 ml/min y 240 ml/min dependiendo del funcionamiento del acceso vascular y la Dosis de Ultrafiltración requerida . Se utilizaron MEMBRANAS DE POLISULFONA con área de 0,7-1,3 m² . La dosis inicial de Heparina utilizada fue de 8 UI Kgr /h y se ajustaba cada 6 horas de acuerdo con el Tiempo de Tromboplastina parcial activado (30-40% sobre el normal) . Los pacientes fueron aleatorizados a recibir dosis de Ultrafiltración de 20 , 35 y 45 MI/KGR/H respectivamente . **El Tratamiento en el grupo 1 esta basado en la Dosis Utilizada en la práctica clínica rutinaria** . La reposición se llevó a cabo con Lactato en postdilución . Los Filtros se cambiaron diariamente con el fin de preveer la pérdida en la capacidad de Ultrafiltración . Las dosis fueron prescritas de acuerdo con el Peso Corporal del paciente . **Si el paciente era sometido a un procedimiento radiológico ó cirugía , en las horas siguientes se aumentaba la Dosis de Convección para garantizar la aleatorización en el tratamiento** . El fracaso en la recuperación de la función renal (End-Point secundario) viene definido ante la necesidad de continuar con TCDE tras finalizar la Hemofiltración (en la mayoría de los pacientes Hemodiálisis intermitente) . De los 492 pacientes reclutados , 67 fueron excluidos por no entrar dentro de los criterios de inclusión ó denegar su consentimiento . DE los 425 pacientes (187 eran mujeres y 238 hombres) . La causa más frecuente del FRA fue postquirúrgica . La proporción de pacientes sépticos fue respectivamente en los grupos 1 , 2 y 3 respectivamente de 14% , 12% Y 11% . **Todos los pacientes recibieron dosis de Convección al menos el 85% de la prescrita** . Para aquellos pacientes que alcanzaron dosis de convección entre el 85-90% de la prescrita , la principal limitación técnica vino dada por el flujo sanguíneo . La Supervivencia en los grupos 1 , 2 y 3 fue respectivamente del 41% , 57% y 58% . La media de supervivencia en el grupo 1 fue de 19 días , significativamente menor que en los otros dos grupos (grupo dos 33 días y el 53% de los pacientes en el grupo 3 estaban vivos en el día 46) . Se utilizó el modelo regresivo de Cox para el control de los factores de confusión . APACHE II Score ,

concentración de Nitrógeno Ureico en sangre antes de iniciar HFVVC y la presencia de sepsis se asociaban significativamente con mortalidad. Los pacientes con Sepsis en el análisis Multivariante parece ser que se beneficiaban de una mayor dosis de Convección, así la Supervivencia en el grupo 3 fue superior respecto a los otros dos grupos. La complicación más frecuente viene dada por el mal funcionamiento del catéter (10 % , 11% y 12% en los grupos 1,2 y 3 respectivamente)

En pacientes crónicos la dosis de diálisis puede influir en la morbimortalidad. Similar correlación entre la dosis de Hemofiltración y el fracaso renal agudo ha sido sugerida. La dificultad para realizar este tipo de estudios viene dada por la definición de la severidad del paciente críticamente enfermo así como el reclutar un número suficiente de pacientes para que la muestra presente significación. Algunos de los pacientes recibieron tratamiento durante un tiempo superior a las dos semanas. Esto presenta dificultades técnicas para alcanzar el adecuado flujo sanguíneo de manera que no aumente progresivamente la Presión transmembrana y la Fracción de Filtración (valores superiores al 25%) con la inminente coagulación del filtro. Podemos disminuirla reponiendo dos tercios de la dosis en postfiltro, aunque debemos asumir la disminución en el aclaramiento de moléculas. Los resultados de Ronco [21] sugieren que la dosis puede tener impacto sobre la Supervivencia en pacientes críticos que presentan fracaso renal agudo. **Para un paciente tipo de 70 Kgr de peso con FRA, en el contexto de SDMO en la UCI, el presente artículo recomienda empezar la HFVVC precozmente al menos a 2 Litros/hora.** El porcentaje de complicaciones en el presente estudio es bajo, probablemente porque la Enfermería esta muy ducha en estas técnicas solventando los posibles problemas rápidamente. No obstante se aconseja una MONITORIZACIÓN CUIDADOSA cuando altos Volúmenes de Fluidos del paciente se extraen horariamente.

El estudio de Ronco presenta validez interna al ser los pacientes convenientemente aleatorizados. Los resultados no son estadísticamente significativos, probablemente sería deseable una mayor homogenización de los grupos (por ejemplo menor edad en los pacientes del grupo 2, con peor Apache). En el estudio se detalla que al menos el 85% de los pacientes recibieron la Dosis prevista.

En el ANÁLISIS UNIVARIANTE las Supervivencias fueron respectivamente del 41% , 57% y 58% en los grupos 20 , 35 y 45 ml/Kgr/h respectivamente . En el ANÁLISIS MULTIVARIANTE a igualdad de sexo , edad, grupo patológico (médico , trauma , otros quirúrgicos) , presencia ó no de sepsis , BUN inicial y puntuación APACHE II , los pacientes asignados a 35 ó 45 ML/KGR/H de UF tuvieron un riesgo de morir de aproximadamente 0,5 respecto al del grupo que recibió 20 ML/KGR/H DE ULTRAFILTRACION (LA MITAD DE RIESGO , a igualdad del resto de las variables incluidas). Se Detallan poco las complicaciones : sangrado promedio del 5% , coagulación REPETIDA del filtro del 2% y Problemas relacionados con el catéter del 11% . En el ANÁLISIS MULTIVARIANTE resultaron significativos el BUN INICIAL , PUNTOS APACHE II Y LA PRESENCIA DE SEPSIS ; BUN Y PUNTOS APACHE II AUMENTABAN EL RIESGO MIENTRAS QUE QUE LA SEPSIS LO DISMINUÍA Factores de riesgo Independiente de Mortalidad a los 60 días en el FRA son : Edad , sepsis , SDRA , fallo hepático , plaquetopenia , BUN , Creatinina , APACHE II , Estado Nutricional . En el presente estudio la proporción de pacientes sépticos es pequeña 20% , 17% y 15% respectivamente ; **aún así analizando los subgrupos parece que existe una tendencia significativa a beneficiarse de Dosis mas elevadas . Probablemente si se consiguiera aumentar el tamaño muestral y reclutar una mayoría de pacientes sépticos , futuros estudios justificarían un cambio en la Práctica Clínica .** En la línea de Ronco [21] destaca el trabajo de Honoré [27] y colaboradores como veremos a continuación . Las estrategias convencionales de tratamiento en el Shock Séptico vienen dadas por :

- Estabilización Hemodinámica con el mantenimiento de la presión arterial media y la optimización en el Transporte de Oxígeno .
- Erradicación de la infección con la administración precoz de antibióticos y la eliminación del foco séptico .

Existe evidencia que determina una correlación entre la severidad del proceso séptico , la mortalidad y los niveles séricos de mediadores inflamatorios como Factor de Necrosis Tumoral , IL-1 , 6 y 8 . La observación clínica durante el

proceso de Hemofiltración nos muestra como no solo mejoran los parámetros de función renal , sino también la función cardiorrespiratoria independientemente del balance de fluidos . En los estudios de experimentación animal (Gootendorst [29] , Rogiers) se confirman estos datos . En el estudio que nos ocupa se valoran los efectos de la HFVVC de Alto Volumen durante un corto periodo de tiempo , a nivel hemodinámico y metabólico , en pacientes en situación de Shock Séptico HIPODINÁMICO . En un periodo de 4 horas , se realiza HFVVC de Alto Volumen (35 litros) con balance neutro ; seguido de hemofiltración convencional . Honore lo explica de la siguiente manera : un periodo intenso de Hemofiltración puede producir una rápida disminución en los mediadores inflamatorios y además el manejo en este corto periodo de tiempo puede ser más seguro y sencillo desde el punto de vista clínico y logístico . Despues del periodo de 4 horas , se cambia el Filtro y se realiza HF convencional .Este estudio Prospectivo se llevó a cabo en la UCI del Hospital St-Pierre de Ottignies . La UCI consta de 15 camas . Veinte pacientes con Shock Séptico Refractario fueron admitidos , siendo incluidos entre Febrero de 1996 y Marzo de 1997 . La Sepsis fue definida de acuerdo con los Criterios de Bone con evidencia clínica de infección . Se aplicaron los correspondientes tratamientos estándar en la resucitación : fluidos , Drogas vasoactivas ,... Se monitorizó a los pacientes mediante Catéter de Arteria Pulmonar de Fibra Óptica (CO , SvO₂)y Presión arterial invasiva radial ó femoral . Se tomaron una serie de mediciones : Fc , Partm , PECP , PVC , DO₂ , VO₂ , PH , PO₂ , PCO₂ , LACTATO . Para Hemofiltrar a los pacientes en el Protocolo se utilizó un catéter de 14 French insertado en Vena Yugular interna ó femoral , membrana de Polisulfona (área de superficie de 1,6 m² , 35-KD) . La HF se inició con HVHFVVC (periodo de 4 horas , 35 litros de ultrafiltrado con balance neutro) . El flujo sanguíneo fue de 450 ml/min , la PTM se mantuvo entre 300-500 mm de HG . La ACO se llevó a cabo con Heparina . Se repuso con Bicarbonato . Tras el periodo de 4 horas de HFVVC de Muy Alto Volumen , el paciente continuó tras cambiar el filtro con Hemofiltración Convencional (Membrana de Poliacrilonitrilo AN 69) siendo cambiada cada 24 horas .**Se midió el tiempo desde que el paciente ingresa en**

UCI hasta que se inicia la Hemofiltración . La dosis de HF viene definida en relación al peso corporal . Los criterios de inclusión del protocolo fueron : Presión arterial media inferior a 55 mm de Hg , IC inferior a 2,5 l/min/m² con dosis máximas de Dopamina , Dobutamina y Noradrenalina (superiores en este último caso a 0,5 microgramos/Kgr/min) , PECP superior a 16 , SvO₂ inferior al 55% , PH inferior a 7,15 , Lactato sérico superior a 5 mmol/l , PaO₂/FiO₂ inferior a 100 .**La función Renal no fue un criterio para incluir ó excluir pacientes .**

Pacientes excluidos del estudio : quemados , pancreatitis , cirróticos , oncológicos , FOCO SÉPTICO NO DRENADO , MAYORES DE 80 AÑOS , INICIO DE HFVVC SUPERIOR A LAS 36 HORAS , EXPECTATIVA DE VIDA INFERIOR A LOS 3 MESES .

LOS SCORES DE SEVERIDAD UTILIZADOS FUERON EL APACHE II Y EL SAPS II .

Los pacientes fueron considerados hemodinámicamente respondedores si cumplían los siguientes indicadores : incremento en el IC igual ó superior al 50% en 2 horas , incremento en la SvO₂ igual ó superior al 25% en 2 horas , PH mayor de 7,3 al cabo de 4 horas y reducción igual ó superior al 50% en la dosis de Noradrenalina tras un periodo de 4 horas . De los 20 pacientes , 11 de ellos fueron **HEMODINÁMICAMENTE RESPONDEDORES** . No existieron diferencias significativas entre el grupo de Respondedores y no respondedores en cuanto a Edad , APACHE II , Riesgo de Muerte predicha , SAPS II , variables basales fisiológicas y requerimientos de Noradrenalina . **Los pacientes respondedores tenían un peso medio de 66 Kgrs , sensiblemente inferior al de los No respondedores 81 Kgr ; p< 0,0031 .**

El Volumen de resucitación aplicado a los respondedores (38+-8,16 ml/Kgr de peso) no difiere significativamente del aplicado a los No respondedores (41,6+-7,3 ml/Kgr de peso) . **Entre los Respondedores desde T0 hasta T2 (120 minutos) el IC , Partm y la SvO₂ se ven incrementadas significativamente , las RVP y la Dosis de NA decrecen significativamente ; mientras que las**

RVS tienden a incrementarse hasta T2 para luego declinar significativamente hasta T4 . La PECP apenas varía . Estos cambios no se aprecian en el grupo de los No respondedores . En el grupo de los respondedores a T12 , La presión arterial media es superior a 70 mm de Hg En T 36 , el Índice Cardíaco es superior a 3l/min/m² y los pacientes están sin drogas vasoactivas . En cuanto a los cambios metabólicos **en el grupo de los RESPONDEDORES el DO2 y el VO2 se incrementan significativamente en T2 , así como el PH en T4 . En el grupo de los respondedores los valores de DO2 y VO2 de T2 a T4 fueron significativamente superiores respecto al grupo de los no respondedores . No se evidenciaron cambios en el Lactato entre los dos grupos .**

Nueve de los once pacientes en el grupo de los Respondedores sobrevivieron a los 28 días ; mientras que en el grupo de los no respondedores los 9 fallecieron dentro de las primeras 24 horas .El APACHE II Score de los supervivientes (30,6) y el de los no supervivientes (31,5) SAPS II de los supervivientes (69) y el de los no supervivientes (66) , no alcanza diferencias significativas . **La mortalidad predicha para los 20 pacientes del estudio fue del 79% (APACHE II y SAPS II) , mientras que la mortalidad observada fue del 55% ; significativamente inferior a la predicha (p<0,05 Poisson) .** El estatus de RESPONDEDOR se asoció con el RETRASO EN EL TIEMPO DE INICIO , PESO CORPORAL , Y LA DOSIS DE ULTRAFILTRACIÓN . El retraso en el tiempo para respondedores fue de 6,5 horas (rango 3,25-12 horas) y para los No respondedores de 13,8 horas (rango 9,6 a 17,5 horas) . Esta diferencia resultó significativa con p<0,01 . El retraso en el tiempo para los dos respondedores que fallecieron fue de 16,5 y 12 horas , similar al observado en el grupo de los No respondedores . En el presente artículo se evaluó el tratamiento a las 2 y 4 horas , analizándose también la Supervivencia a los 28 días . En el estudio podemos considerar objetiva la definición de Respondedor . Variables que presentan impacto en el factor pronóstico son : Retraso ingreso-tto : 6,5 h en respondedores Vs 13,8 h en no-respondedores , Dosis-hora en el pulso de 4

horas : 132 ml/Kgr/h en respondedores Vs 107 ml/Kgr/h en no respondedores . Al analizar el End point primario de Mortalidad a los 28 días , el retraso ingreso –tto es de 5,6 h en vivos respecto 13,75 horas en los fallecidos . Tanto el retraso como la dosis menores se asocian a mortalidad , cuando se hace el análisis multivariante pierden la significación por “ los pelos “ manteniendo la estimación puntual . Lo más sensato parece considerarlos predictores independientes e interpretar que la no significación marginal es problema del tamaño muestral . Es un estudio generador de hipótesis que aboga por ser muy precoz y agresivo desde el principio . En el mismo se **remarca la importancia de la Hemofiltración Venovenosa Continua de Muy Alto Volumen como TERAPIA DE RESCATE en el paciente en situación de SHOCK SÉPTICO** . Nos llama la atención en el estudio que en el periodo inicial de las primeras 4 horas , se consiguen dosis de Ultrafiltración muy elevadas (8,75 L/H) con las limitaciones técnicas que eso implica . Otra de las consideraciones a destacar la importancia de un control metabólico y de electrolitos durante ese periodo con el fin de evitar el desarrollo de efectos secundarios . Las membranas utilizadas en el presente estudio consiguen eliminar partículas entre 30000 a 40000 Daltons . Nuestra experiencia clínica nos dice , dato también destacado en otros estudios , que membranas con sieving superior pueden ser requeridas en el proceso séptico . Sería deseable en futuros estudios buscar un Grupo Control . En estudios de experimentación animal se ha demostrado como al infundir el Ultrafiltrado de los animales sépticos en animales sanos se produce un importante deterioro hemodinámico , que remeda la clínica del Shock Séptico . Las membranas de Alto Flujo eliminan moléculas superiores a los 30000 Daltons mediante mecanismo fundamentalmente Convectivo . **El Dr Honoré [27] y sus colegas observan una reducción del 30% en la Mortalidad comparada con la esperada por APACHE II** . Aproximadamente el 50% de los pacientes presentaron una respuesta hemodinámica favorable a la terapia , **LO QUE SE ASOCIÓ CON UN AUMENTO DE LA SUPERVIVENCIA** . En el proceso de Hemofiltración predomina el mecanismo Convectivo . Otros posibles mecanismos en las diferentes técnicas de Depuración Extrarrenal pautadas lo

constituye la Adsorción de moléculas a la membrana . El mecanismo adsorptivo depende del material del que está compuesto la membrana , el PH iónico , el tamaño del poro , la morfología de la membrana y la polarización de la misma . Por ejemplo las membranas de POLIAMIDA y AN69 adsorben un 30-32% de TNF , mientras que las de ACETATO DE CELULOSA (ya en desuso) y POLISULFONA adsorben un 0% . Respecto a la IL-1 la adsorción es del 40% con POLIACRILONITRILO , 11% POLISULFONA , 2% AN69 y 0% CON POLIAMIDA . En general las membranas que presentan Cutt-Off mas elevado (corte para moléculas de pm superior) presentan una mayor capacidad de adsorción proteica . La capacidad adsorptiva de la membrana puede verse rápidamente saturada (30-50 minutos) . **Ajustar la Intensidad de la Ultrafiltración es muy importante , en base al peso corporal así como a la severidad del proceso inflamatorio .** En los dos anteriores estudios (Ronco y Honoré) se da una gran importancia a la dosis , al mecanismo convectivo así como a la precocidad del tratamiento . Existen otros estudios que contemplan medidas estándar en el tratamiento de la sepsis frente a dosis convectivas menores como es el caso de Payen [] . En los pacientes sépticos la muerte suele ocurrir durante las primeras horas ó semana en caso de evolución fatal y es debido al desarrollo del síndrome de Disfunción Multiorgánica . Se acepta generalmente que dicho Síndrome es debido al desarrollo de una tormenta inflamatoria y a la excesiva activación celular . **La medición del SOFA dentro de las primeras dos horas es predictivo de la mortalidad a los 28 días .** Los diferentes estudios en el paciente séptico dejan ver que existe un “PERIODO VENTANA “ a partir del cual se produce el desarrollo del SDMO y el Exitus por Colapso Cardiovascular . Todas las terapias en nuestros pacientes deben aplicarse precozmente y dentro de dicha Ventana de Tiempo . Los pacientes del estudio de Payen fueron incluidos entre Enero de 1997 y Enero del 2000 . Participaron las Uci,s de 2 Universidades y 10 Hospitales de la comunidad (Francia) . Los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos : uno de ellos se realizó Hemofiltración venovenosa continua durante 96 horas además del tratamiento estándar del paciente séptico , mientras que en el otro se aplicó

exclusivamente el tratamiento estándar (SSGC) . El protocolo se inició 24 horas después de la aleatorización , de manera que hubiera tiempo suficiente para confirmar la infección . El End-Point primario vino dado por la medición diaria del SOFA durante los primeros 14 días . End-Points secundarios fueron : análisis de la mortalidad a los 28 días , tiempo en retirar las catecolaminas , tiempo de retirada de la Ventilación Mecánica . Pacientes excluidos fueron los menores de 18 años , las embarazadas , pacientes terminales , pacientes con Enfermedad Renal Crónica , ó aquellos que recibían terapia inmunosupresora . El Protocolo se inició dentro de las primeras 24 horas tras la randomización . Los datos fueron recogidos durante los primeros 5 días y luego los días 7 , 10 y 14 . Se utilizaron catéteres venosos de 14 French , en su mayoría insertados en la Vena Femoral . Las membranas eran de Polisulfona con un área de superficie de 1,2 m² (30000 Daltons) . El flujo sanguíneo se pautó a 150 ml/min . La reposición se llevó a cabo con Bicarbonato . En el brazo de Hemofiltración a 25 ml/Kgr/h esta se mantuvo al menos durante 96 horas . El hemofiltro fue cambiado a las 12 , 24 y 48 horas con idea de asegurar la eficiencia en las membranas . La anticoagulación fue llevada a cabo con Heparina a dosis de 5 UI/Kgr/h . El score de gravedad SAPS-II fue calculado dentro de las primeras 24 horas , una vez aleatorizados los pacientes y al cumplir los criterios de inclusión . El SOFA también se determinó diariamente durante los primeros 14 días hasta el Alta ó el Exitus . Se daba la posibilidad en el estudio de usar el Catéter de Arteria Pulmonar para guiar la reanimación y titular la dosis de vasoactivos .

Dos centros participaron en la medición de citoquinas . Se extrajeron muestras sanguíneas de 5 ml antes y después del proceso de Hemofiltración a las 0 , 1 y 12 horas ; y a las 13(cambio del primer hemofiltro) y a las 24 horas . Muestras del ultrafiltrado se recogieron durante los mismos intervalos . En los pacientes no hemofiltrados las muestras fueron recogidas en el momento de inclusión , a las 12 y 24 horas . Hasta Once marcadores fueron medidos : Factor TNF-alfa , IL-6 , IL-8 , IL-10 , IL-1 , IL-1ra , oncostatin , Proteína 1 quimiotáctica para monocitos , ...Todos los pacientes aleatorizados al grupo de Hemofiltración recibieron tratamiento al menos durante un día . De los 80 pacientes , finalmente

fueron randomizados 76 (2 no eran sépticos y en otros 2 la familia denegó el consentimiento) . Treinta y siete pacientes en el grupo de Hemofiltración y 39 en el grupo control de resucitación . Ambos grupos fueron comparables por edad , género , etiología séptica , SAPS-II y SOFA score , presión arterial media , FC , PaO₂/FiO₂ , niveles de creatinina , diuresis , foco de infección y datos bacteriológicos . **El retraso desde el desarrollo del SRIS hasta la inclusión fue de 57+-33 horas y 54+- 57 horas (Grupo de Hemofiltración Vs Grupo de resucitación)** . Las terapias de intervención en ambos grupos no difieren excepto para la HFVVC . En el grupo de Hemofiltración se evidencia un deterioro en el score de gravedad SOFA respecto del grupo control , con significación estadística (p inferior a 0,001) .

En el análisis de los End-Points secundarios se muestra que la mortalidad a los 28 días no difiere significativamente en los 2 grupos (54% HF Vs 44% Grupo control p inferior a 0,49) . Parece que existe una tendencia a una mortalidad más precoz en el grupo de HF frente al control , aunque no adquiere significación estadística p igual a 0,104) . El destete en la Ventilación mecánica y la retirada de Drogas vasoactivas es superior ó mas lento en los pacientes en el grupo de HF . La diuresis dentro de las 24 horas que preceden a la inclusión fue de 1543+- 209 ml en el grupo de HF ; 1491+- 242 ml en el grupo control (sin significación) . El grupo de HF presentaba una mayor frecuencia de Fracaso renal (p inferior a 0,05) .

Los niveles plasmáticos de citoquinas fueron medidos en 10 pacientes en el grupo de HF y en 8 pacientes del grupo control , demostrándose elevación de los niveles en ambos casos como ocurre clásicamente en situación de shock séptico . Para algunos marcadores como IL-1 ra , IL-6 , MCP-1 e IL-8 se detectaron concentraciones en el Ultrafiltrado superiores al 35% de los niveles plasmáticos . Existió una correlación significativa entre los niveles plasmáticos y los niveles de Ultrafiltrado . Por el contrario se evidenciaron niveles en ultrafiltrado inferiores al 1% para marcadores como IL-10 y TNF-alfa .

Después de agrupar a los pacientes en base al pronóstico y no los grupos de estudio , observamos diferencias en cuanto a la Procalcitonina , IL-10 , IL-6 ;

con niveles significativamente mas elevados en los pacientes que fallecieron respecto a los supervivientes . En el presente artículo se defiende que la temprana aplicación de HFVVC en pacientes sépticos , independientemente de la presencia de fallo renal ; no mejora la disfunción multiorgánica frente a las medidas estándar . Contrariamente a lo esperado , prolonga las medidas de soporte y también muestra una tendencia a aumentar la mortalidad a los 28 días comparado con el grupo control . Todo lo anteriormente referido llevó a suspender el estudio . No se evidenciaron diferencias significativas en los niveles plasmáticos de citoquinas . Ambos grupos estaban bien balanceados desde el punto de vista de las características basales . El estudio de Ronco et al [21] sugiere una mejoría pronóstica en los pacientes críticos (concretamente los pacientes sépticos) utilizando dosis de Hemofiltración Venovenosa Continua de al menos 35 MI/Kgr/h . El uso clínico de la Hemofiltración en la tormenta inflamatoria , ha sido sugerido por diferentes estudios experimentales , ganado una mayor credibilidad tras el estudio de **Honoré et al [27] en el cual la Hemofiltración Venovenosa continua de Muy Alto Volumen consigue rescatar un 45% de pacientes en situación de Shock Séptico Refractario** , a pesar de la Catastrófica mortalidad predicha por APACHE II . Gran número de pequeños estudios han demostrado la superioridad de las Membranas de Alta permeabilidad en términos de reducir las dosis de vasopresores , restaurar la proliferación de las células mononucleares y atenuar la fagocitosis de LPMN . El score de Gravedad utilizado en el presente estudio ha sido validado recientemente como herramienta pronóstica en la Sepsis Severa . Siempre según los autores del presente estudio la utilización de la HFVVC retrasa la mejoría de la disfunción multiorgánica , respecto a la observada en el grupo control (p inferior a 0,001)) . El tiempo de concordancia entre la ausencia en la mejoría de la DMO y la aplicación de la Hemofiltración sugiere una relación directa entre HFVVC y PROLONGACIÓN DEL FALLO MULTIORGÁNICO según consideran los autores del presente estudio .

Aunque no existen explicaciones claras a lo sugerido por los autores de este artículo , ellos sugieren lo siguiente : las membranas de AN69 tienen una

capacidad de adsorción probada superior respecto a las Membranas de Polisulfona , incluso aunque las membranas sean reemplazadas frecuentemente . Comparando End-Points secundarios se evidencian algunas diferencias entre ambos grupos : los requerimientos de drogas vasoactivas fueron superiores en el grupo de HF con una mayor duración de la VM , soporte cardiovascular y renal . Además una tendencia a un mayor aumento de la mortalidad fue observada en el grupo de la HF . En el momento de definir el fracaso renal , no se utilizó la clasificación RIFLE y ellos terminan por inferir que en los pacientes con HF podría empeorarse la función renal (“ Riñón de estrés séptico “). La HF temprana pudiera remover potencialmente pequeñas moléculas no identificadas que desempeñaran un role protector . Además , la necesidad de un mayor apoyo vasoactivo puede contribuir a empeorar la capacidad funcional renal . Aunque los niveles de citoquinas plasmáticos no reflejan la concentración de las mismas en los tejidos , un menor valor de las mismas sería lo esperado durante el proceso de Hemofiltración . En el presente estudio , la HF no muestra ningún impacto en los niveles plasmáticos de citoquinas . Sorprendentemente no todos los marcadores inflamatorios se encontraron en el ultrafiltrado , independientemente de su tamaño molecular .

En el presente estudio multicéntrico se determina que al contrario de lo esperado , la HF precoz a 25 ml/Kgr/h resulta en un peor pronóstico y mayor prolongación de las medidas de soporte . Existen determinados estudios que abogan por la utilización de Membranas de Alta permeabilidad para el tratamiento de pacientes en situación de shock séptico con buenos resultados en la supervivencia . Futuros estudios son necesarios para confirmar esta última hipótesis .Al comentar el presente estudio podemos hacer una serie de apreciaciones : Los pacientes en efecto fueron correctamente aleatorizados . Sin embargo no eran similares los grupos al comienzo del estudio : en el grupo de HF hay más cirugía urgente (46% Vs 31%) , más cirugía abdominal (33 Vs 23%) y menos infección por catéter (0 Vs 10%) que el grupo control ; no se llega a alcanzar significación pero se evidencia tendencia . No se informa sobre el perfil de fallos orgánicos al inicio de cada grupo (% fallo hemodinámico , %

de fallo respiratorio ...) aunque sí de la gravedad media de DMO : SOFA 11 puntos y gravedad media SAPS-II 53 puntos . Se da muy poca información sobre el grado de cumplimiento de la HF en el grupo de HF (mediana de duración , % de cumplimiento en las 96 horas) , dosis real recibida , por qué criterios se suspendió . Informa también muy poco sobre el Protocolo de Hemofiltración . Probablemente el estudio falla en el diseño , debiendo buscar una mayor homogenización entre los dos grupos en las características basales. Futuros estudios son necesarios para medir interleuquinas en estos pacientes , perfilando el momento de extracción adecuada y la cadencia tanto en plasma como a nivel del ultrafiltrado.

El objetivo del estudio de Catherine S. Bouman et al [28] es valorar los efectos de la HFVVC tanto en su inicio como en la dosis de ultrafiltrado ; en pacientes que se encuentran en situación de fallo respiratorio y circulatorio con fracaso renal agudo oligúrico (aunque resulta al final un case mix en la inclusión de pacientes) . Los End-points primarios fueron el análisis de la mortalidad a los 28 días y la recuperación de la función renal . Estudio randomizado en el cual participaron dos centros , con UCI,s de 30 y 18 camas respectivamente .

Un total de 106 pacientes críticamente enfermos con oliguria a pesar de resucitación intensiva , apoyo inotrópico y recibiendo alta dosis de diuréticos fueron randomizados en 3 grupos .

- 35 pacientes recibieron HFVVC de Alto volumen Precoz (72-96 litros en 24 horas) .
- Otros 35 pacientes recibieron HFVVC de bajo volumen precoz (24 -36 litros en 24 horas) .
- Los restantes 36 pacientes recibieron HFVVC de bajo volumen tardía (24-36 litros en 24 horas) .

La dosis media de Ultrafiltrado fue de 48,2 ml/Kgr/h (42,3-58,7) en HFVVC de Alto Volumen precoz , 20,1 ml/Kgr/h (17,5-22) en HFVVC de bajo volumen precoz y de 19 ml/Kgr/h (16,6-21,1) en HFVVC de bajo volumen tardía .

La Supervivencia a los 28 días fue de 74,3% en HFVVC precoz de Alto Volumen , 68,8% en en HFVVC de bajo volumen precoz y del 75% en HFVVC de bajo volumen tardía ($p=0,80$) . La Hemofiltración se inició 7 horas después de la inclusión en los grupos de inicio precoz y a las 42 horas de la inclusión del grupo de inicio tardío . Todos los pacientes con Supervivencia hospitalaria recuperaron la función renal al alta con excepción de un paciente en el grupo de HFVVC precoz de bajo volumen . La duración media del fracaso renal fue de 4,3 días (1,4-7,8) en el grupo de HFVVC precoz de Alto volumen , 3,2 días (2,4-5,4) en el grupo de HFVVC precoz de bajo volumen y 5,6 días (3,1-8,5) días en el grupo de HFVVC tardío de bajo volumen ($p=0,25$) .Se acepta en general que los pacientes críticos que presentan FRA , se benefician de técnicas de Depuración Extracorpórea continuas Vs intermitentes en las Unidades de Cuidados Intensivos dada su mayor estabilidad hemodinámica . **La mayoría de los estudios internacionales reportan mortalidades entre el 60-80% en pacientes críticos con FRA en el seno del SDMO .** Estudios no randomizados sugieren que el inicio precoz de la TCDE y el uso de Dosis de Convección elevadas pueden mejorar la supervivencia así como la recuperación de la función renal . El estudio prospectivo randomizado de Ronco y colaboradores[21] preconiza lo anteriormente referido (aumento de dosis e inicio precoz es igual a aumento de la supervivencia). **Los dos centros que participan en el presente estudio tratan pacientes cardioquirúrgicos .** Incluyen pacientes con edades comprendidas entre 18 y 90 años . Criterior de exclusión son : Enfermedad renal preexistente con Ccr inferior a 30 ml/min , Glomerulonefritis , vasculitis y nefritis intersticial , Fracaso Renal agudo de obstructiva postrenal , Cirrosis hepática en Clase CHILD C Enfermedades hematológicas malignas , SIDA establecido , **Máquina de Hemofiltración no disponible en Timing .** Una de las ideas a resaltar es que la Hemofiltración MUY PRECOZ (previa a la total instauración de la oliguria) en casos de Terapia resistente a Shock Séptico no se

llevó a cabo . El tiempo de inclusión fue definido como el tiempo en el cual todos los criterios de inclusión se cumplieron . Criterios de inclusión en el presente estudio fueron: Diuresis inferior a 30 ml/h durante un tiempo superior a las 6 horas, Resucitación agresiva con fluidos con PECP superiores a 12 mm de HG, Optimización hemodinámica con Dopamina , Dobutamina y Noradrenalina Administración de alta dosis de diuréticos (> 500 mgrs de Furosemida en un tiempo de infusión superior a las 6 horas) , ventilación mecánica , edades comprendidas entre los 18 y 90 años , Intención de administrar tratamiento intensivo al menos durante tres días .

HFVVC PRECOZ DE ALTO VOLUMEN : el tratamiento se inicia dentro de las primeras 12 horas del Tincl . El Qs fue de 200 ml/min y la producción mínima de ultrafiltrado fue de 72L/día . El cambio del set de hemofiltración se realizó cada 24 horas . El tiempo máximo de interrupción entre tratamientos permitido fue de 12 horas .

HFVVC PRECOZ NO DE ALTO VOLUMEN : el tratamiento también se inició en las primeras 12 horas . El QS utilizado osciló entre 100-150 ml/min y el ultrafiltrado mínimo diario fue de 24L/día , siendo el máximo de 36L/día . El set de hemofiltración fue cambiado cuando aparecieron signos de coagulación del sistema .

HFVVC TARDÍA DE NO ALTO VOLUMEN : en este grupo el tratamiento fue iniciado cuando se cumplieron los criterios para TCDE “CLÁSICOS” , es decir: Niveles de urea superiores a 40 mmol/l , Valores de Potasio superiores a 6,5 mmol/l , EAP con valores de PECP superiores a 16 mm de Hg ó valoración de edema pulmonar en la radiografía con valores de PEEP superiores a 10 cm de H2O y PaO2/FiO2 inferiores a 150 mm de Hg . El QS pautado fue de 150 ml/min y la producción de UF diaria osciló entre 24 y 36 l/día como máximo . El cambio del set de HF se realizó ante los signos inminentes de coagulación del sistema .

En los tres grupos de Hemofiltración , se interrumpió cuando la Diuresis fue superior a 60 ml/hora ; el tratamiento se reestablece cuando el aclaramiento renal

es insuficiente (niveles de Urea superiores a 50 mmol/L) .Cuando se da un segundo periodo de Oliguria , el paciente permanece en el mismo grupo .

Una característica importante del estudio es el tipo de membrana utilizada : MEMBRANAS DE TRIACETATO DE CELULOSA 1,9 M2 . EL COEFICIENTE SIEVING PARA B2 MICROGLOBULINA FUE DE 0,81 . La anticoagulación del circuito se realizó con Heparina y en los pacientes con coagulopatía se aceptó la no anticoagulación . Los End points primarios fueron la Supervivencia a los 28 días y la recuperación de la función renal . Los End points secundarios consistieron en la Supervivencia en UCI , la Supervivencia hospitalaria , duración de la ventilación mecánica , estancia en UCI y Hospitalaria. VARIABLES MEDIDAS : APACHE II a las 24 horas del ingreso en UCI , SOFA , tiempo de inicio de la Hemofiltración , niveles de urea al inicio de la hemofiltración , datos hemodinámicos , niveles plasmáticos de lactato , número de horas recibiendo hemofiltración , Temperatura , complicaciones hemorrágicas , transfusiones .

ANÁLISIS ESTADÍSTICO : Se calculó un tamaño muestral de de 105 pacientes para dar al estudio una potencia del 90% , con error de Tipo I de 0,05 para detectar una diferencia absoluta del 40% entre EHV and LLV . El análisis se realizó por intención de tratar . Los datos fueron presentados como medias , medianas y cuartiles . El test de la Chi-cuadrado fue usado para comparar frecuencias entre los grupos . Valores de p inferiores a 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos . El análisis estadístico fue realizado con SPSS para Windows .

RESULTADOS :

Durante el periodo de estudio (desde mayo 1998 hasta marzo del 2000) un total de 372 pacientes (6,3% de todas las admisiones de UCI) recibieron HFVVC ; 248 pacientes presentaban fracaso renal oligúrico . DE estos 142 no cumplieron los criterios de inclusión . RECORDAMOS QUE EN EL PRESENTE ESTUDIO NO INCLUÍA PACIENTES CON ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA PREEXISTENTE . Desde el punto de vista de las características

basales , los pacientes de los tres grupos eran comparables . **Cabe destacar que los pacientes cardioquirúrgicos en el grupo de HFVVC No de alto Volumen precoz eran el 75% comparado con con el grupo de HFVVC precoz de Alto volumen (51,4%) y el grupo de HFVVC no de alto volumen tardío (50%) ,** aunque las diferencias no resultaron estadísticamente significativas .

La HFVVC se inició a las 7 horas después de Tinci en los Grupos precoces y a las 42 horas después de Tinci en el grupo tardío ($p < 0,001$) . La dosis media de Ultrafiltrado fue de 19 ml/Kgr/h en los grupos de BAJO VOLUMEN y de 48 ml/Kgr/h en el grupo de ALTO VOLUMEN ($p < 0,001$) . La media de horas de HFVVC no fue estadísticamente significativa entre lo tres grupos ($p = 0,20$) . La media de vida del filtro fue significativamente superior en el grupo de HFVVC no de alto volumen tardío ($p < 0,01$). El porcentaje de sesiones sin ACO fue respectivamente de 16,5% (EHV) , 19,6% (ELV) y 16,5% en LLV ($p = 0,61$). Estimada por las curvas de Kaplan-Meier mostraron una supervivencia a los 28 días del 74,3% (EHV) , 68,8% en ELV y del 75% en LLV ($p = 0,80$) . La Supervivencia en UCI del 71,4% (EHV) , 62,9% en ELV y del 69,4% en LLV ($p = 0,73$) . La supervivencia hospitalaria fue del 62,9% (EHV) , del 48,6% en ELV y del 61,1% en LLV ($p = 0,42$) . La Supervivencia de todos los pacientes Hemofiltrados durante el periodo de estudio fue del 57% . Las principales causas de muerte fueron el fallo cardiaco progresivo en 25 pacientes (55,6%) , isquemia intestinal en 7 pacientes (15,6%) , encefalopatía severa en 5 pacientes (11,1%) , Shock séptico y SDMO en 3 pacientes (6,7%) , fallo pulmonar en dos pacientes (4,4%) y fallo hepático en un paciente (2,2%).

Todos los pacientes recuperaron la función renal al alta hospitalaria excepto un paciente del grupo de HFVVC de no alto volumen precoz que requirió diálisis .

CARACTERÍSTICAS DEL TTO DE HFVVC

	EHV N=35	ELV N=35	LLV N=30
Tiempo de inicio de HFVVC	6 (3-9,7)	7 (5-10)	41,8 (21,4-72)
Urea inicial	16,3(13,7-20,6)	17,1(14,4-23,5)	37,4(22-41,4)
Dosis UF	48,2(42,3-58,7)	20,1(17,5-22)	19(16,6-21,2)
Horas HFVVC	68,5(28-140,8)	94(53-181,5)	69,5(28,3-157,7)
Duración Filtro	13,6(7,8-22,8)	16,1(9-38,8)	24,3(14-44)

TABLA 33

Durante el tratamiento , ocurrieron complicaciones hemorrágicas en 13 pacientes (12,3%) . La localización del sangrado fue gastrointestinal en seis pacientes , de la herida quirúrgica en 5 pacientes , torácico en un paciente y retroperitoneal en otro . Cinco de los 106 pacientes (4,7%) desarrollaron trombocitopenia inducida por heparina . No existieron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento , no obstante cabe destacar una serie de hallazgos . **La Supervivencia fue favorable entre todos los grupos comparada con la Literatura existente** . Existen estudios previos con mortalidades superiores al 70% cuando se utilizan técnicas de aclaramiento renal de bajo volumen . La supervivencia en nuestro grupo de HFVVC de No alto volumen tardía fue mucho mejor . El alto porcentaje de supervivencia en nuestros resultados puede verse influido por CASE MIX . Aproximadamente la mitad de nuestros pacientes eran Cardioquirúrgicos . Aunque los pacientes de este tipo por lo general tienen un mejor pronóstico que los pacientes sépticos , esto no es del todo cierto cuando se desarrolla el Fracaso Renal Agudo como en el presente estudio . Cuando en los pacientes Cardioquirúrgicos se desarrolla FRA probablemente estemos ya en un contexto de SDMO . En el presente estudio la mortalidad fue superior (aunque no estadísticamente significativa) en el grupo con un mayor porcentaje de pacientes cardioquirúrgicos (ELV) , lo que pudiera contradecir que estos pacientes tuvieran un mejor pronóstico que los pacientes sépticos . La baja mortalidad en nuestro estudio pudiera ser atribuida al uso de membranas biocompatibles , de Alta permeabilidad (

nosotros decimos que hoy claramente superadas por las nuevas membranas mucho mas compatibles y eficientes de Polisulfona) , la utilización de Bicarbonato en la reposición , y fundamentalmente el hecho de iniciar el tratamiento NO TARDE Y CON UNA DOSIS DE CONVECCIÓN NO TAN BAJA RESPECTO A OTROS ESTUDIOS . En el presente estudio no se observaron diferencias en Supervivencia entre los tres grupos . Esto difiere claramente respecto a otros estudios de Ronco [21] y Honoré [27] que dan una ENORME IMPORTANCIA A LA DOSIS CONVECTIVA Y A LA PRECOCIDAD. En el presente estudio la supervivencia media es superior a la de los pacientes del estudio de Ronco et al [21]. Los pacientes de uno y otro estudio son diferentes . En el de Ronco la mayoría de los pacientes eran postquirúrgicos y el número de órganos dañados no se menciona . Por el contrario , en nuestros pacientes al menos fallaban tres órganos (solo incluimos pacientes en Ventilación mecánica , con apoyo inotrópico y en los cuales la oliguria se había instaurado en un tiempo no superior a las 18 horas) **y mas del 50% de nuestros pacientes eran cardioquirúrgicos** . La dosis de Alto volumen de nuestro estudio esta basada en el estudio de Oudemans-Van Straaten . El mejor pronóstico en nuestro estudio en el brazo de bajo volumen pudiera ser debido a la utilización de Bicarbonato (mientras que Ronco utilizaba Lactato) . Si concuerdan los resultados con la recuperación de la función renal que fue del 100% (en los diferentes grupos) al igual que en el estudio de Ronco[21] . La mayoría de los pacientes que fallecen en nuestro estudio lo hacen con Fracaso renal , al igual que en otros . La duración de la VM , la estancia en UCI y Hospitalaria fue inferior en el grupo de EHV , aunque los resultados no fueron estadísticamente significativos .En modelos de experimentación animal (cerdos con Shock endotóxico provocado) , se ha mostrado como durante la HFVVC de Alto volumen a balance 0 mejora la Oxigenación respecto al grupo control . En dicho estudio , los cerdos fueron tratados con HFVVC precoz a dosis de convección tan altas como 240 ml/kg/h (situación claramente no comparable en humanos) . **EL PRESENTE ESTUDIO EVALÚA LOS EFECTOS DE EHV EN PACIENTES CON FRA PRECOZ , COMO RESULTADO DEL CUMPLIMIENTO DE LOS CRITERIOS DE INCLUSIÓN EL RETRASO ENTRE EL INGRESO EN UCI Y EL INICIO DE LA HEMOFILTRACIÓN FUE SUPERIOR A 1,5 DÍAS** .El gran beneficio de la HFVVC pudiera estar como

determinan otros estudios EN LA PRECOCIDAD Y EN LA FASE AGUDA DEL SHOCK (que es en lo que nosotros creemos) .La impresión de la Dra Catherine Bouman et al [28] es que el uso de Dosis Convectivas mas elevadas , en la FASE INICIAL DEL SHOCK PUDIERA SER BENEFICIOSO . DOSIS SUPERIORES A LAS NECESARIAS PARA CONSEGUIR UN ACLARAMIENTO RENAL ADECUADO . Sería conveniente disminuir la dosis cuando mejorara progresivamente el deterioro hemodinámico y respiratorio . En la presente población con fracaso respiratorio y circulatorio y FRA precoz , la utilización de Dosis convectivas altas y pseudoprecoces (mas de un día en UCI) no han demostrado un aumento de la supervivencia frente a dosis menores y mas tardías , aunque si se demuestra en el presente estudio QUE NO PRESENTAN EFECTOS DELETÉREOS . **La mayor crítica que se puede realizar al presente estudio probablemente sea la escasa proporción de pacientes sépticos que presenta , siendo en su mayoría pacientes de Cirugía cardiaca** . La Alta dosis Convectiva en la literatura existente se refiere a pacientes sépticos , artículo madre de Ronco et al [21] ; además la precocidad estudiada por Honoré et al es fundamental para obtener buenos resultados de supervivencia , marcando el dintel entre las 8 a 12 horas desde el ingreso en UCI y la primera sesión de Hemofiltración . En el presente artículo todos los grupos fueron hemofiltrados pasados las 24 horas ó al dia y medio desde su ingreso en UCI al tener que cumplir los Criterios de Inclusión (desde luego fuera DE LA FASE AGUDA DEL SHOCK) . Si relacionamos la dosis con el nivel de Inflamación , en los pacientes no sépticos (cardiacos , cardioquirúrgicos ,...) pudiera ocurrir que al estar “ menos inflamados “ no necesitaran Dosis de Convección muy elevadas (otra hipótesis de investigación a seguir) . Si estableciéramos un orden de prelación de pacientes “ Hiperinflamados “ este pudiera ser:

- 1.- Postresucitación en Síndrome postparada Cardiaca
- 2.- Pancreatitis Aguda Grave con características Necrohemorrágicas
- 3.- Shock séptico : en este grupo de pacientes podemos decir que por su etiología y características no todos son iguales , no es lo mismo la DISFUNCIÓN HEMODINÁMICA como parte central del cuadro clínico y los RESPONDEDORES definidos por Honoré ; respecto a los pacientes que

presentan poca disfunción hemodinámica y mucho SDRA ; probablemente en este grupo la dosis convectiva necesaria para mejorar la clínica y a lo mejor aumentar la Supervivencia sea inferior a la de 35 MI/Kgr/h . Con lo que no estamos de acuerdo nuestro grupo es con balances Isovolumicos en estos pacientes , además de parecernos una entelequia ; es necesario en los pacientes con Intoxicación acuosa que además presentan FRA con aumento de morbimortalidad demostrada en múltiples estudios ,Metha et al [33] la restricción hídrica además de balances hipernegativos de 4 a 5 litros al día sobre todo cuando la etiología del Shock séptico es neumónica .

Esta constituye una nueva línea de investigación a seguir con ensayos clínicos prospectivos aleatorizados futuros . Nosotros somos cada vez mas partidarios de adelantar las indicaciones clásicas de TCDE , valorando en los pacientes críticamente enfermos la disfunción respiratoria y hemodinámica ; NO SIENDO UNA CONDICIÓN SINE QUANON LA EXISTENCIA DE FRACASO RENAL .

En esta línea va el trabajo del Dr Sánchez-Izquierdo [25] del Hospital 12 de Octubre de Madrid : el incluye 75 pacientes politraumatizados críticamente enfermos , con un ISS superior a 25 , SOFA superior a 6 (sin Afectación renal ni neurológica) , el 87% del sexo masculino , con una edad media de 37 años , ISS medio de 42 (26-66) . Observando una mortalidad en sus pacientes del 13,4% (fallecieron 10 pacientes) . En su protocolo realiza HFVVC con Membrana AN69 (PRISMA) , realizando intercambios de 1 litro la hora isovolumicos , cambio diario del filtro y se mantiene durante una semana . Se midieron Interleuquinas . Se obtuvieron los siguientes resultados : Mejoría en la Tensión arterial media ($p=0,0001$) y Resistencias Vasculares sistémicas ($P=0,0003$) , **No se produjeron cambios en la PVC y PECP .El Gasto Cardíaco no se modificó durante el estudio** .Mejoría en los parámetros de Oxigenación y Ventilación Mecánica .**La PaO2/FiO2 mejoró a las 48 horas .** DESCENSO RELATIVO DE LA MORTALIDAD DEL 15% .

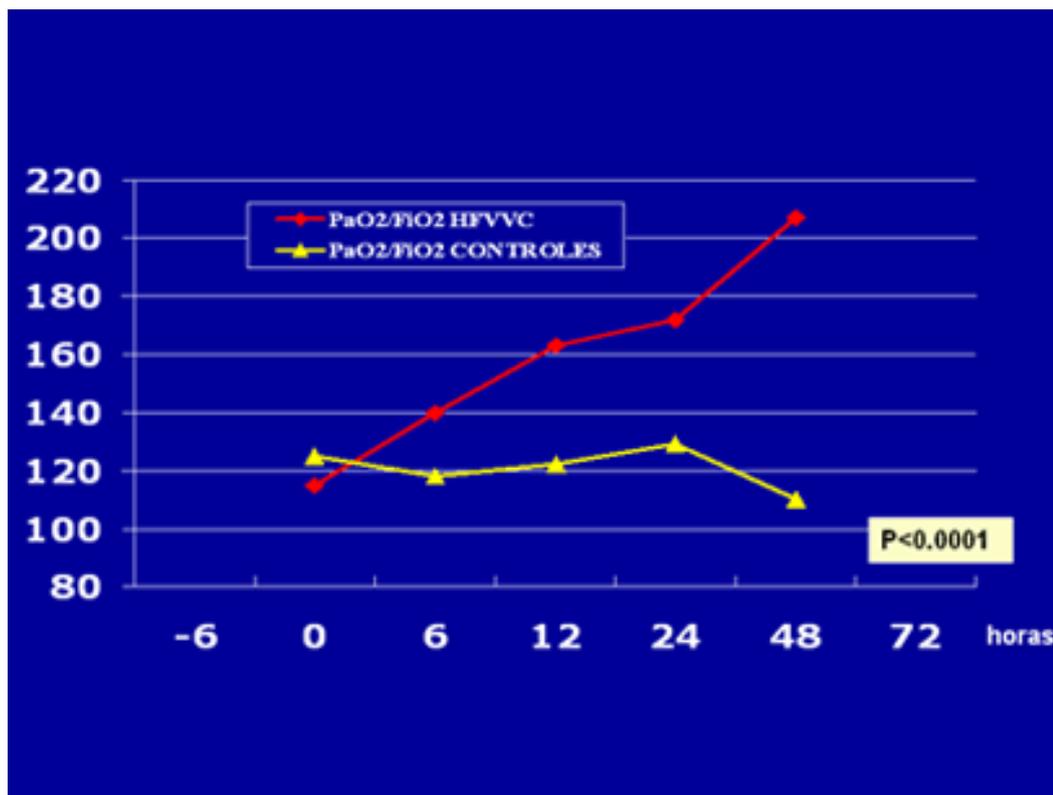


FIGURA 25: Mejoría de PaO₂/FiO₂ en Hemofiltrados

Saudan et al [23] exploran la hipótesis de que añadiendo una dosis de diálisis a la de hemofiltración se podrían obtener mejores resultados desde el punto de vista de la mortalidad. Estudio prospectivo randomizado realizado en dos unidades de cuidados intensivos (Hospital Universitario de Geneva). Los pacientes son aleatorizados en dos brazos: el primero recibe tratamiento HFVVC de 1-2,5 l/h y el segundo tratamiento de HDFVVC (1-2,5 l/h de reposición + 1-1,5L/h de dosis de diálisis) en relación a su peso corporal. Tamaño muestral de 206 pacientes. Incluidos entre Octubre 2000 y Diciembre 2003. Se analiza como end-points primarios la mortalidad a los 28 y 90 días y como end-points secundarios la recuperación de la función renal y la duración de la estancia en UCI. La supervivencia a los 28 días fue respectivamente del 39 y 59% (p=0,03) en los grupos de HFVVC y HDFVVC.

Score APACHE II, edad, nitrógeno ureico en sangre y HDFVVC fueron predictores independientes de la supervivencia a los 90 días. La recuperación renal fue respectivamente del 71 y 78% para los respectivos grupos (p=0,62), no viéndose afectada por la modalidad de TCDE. Estos resultados sugieren que la adición de una

dosis de diálisis a la HFVVC con la depuración de mediadores de pequeño tamaño puede aumentar la supervivencia . Lo mas importante que veremos mas adelante es valorar la población sobre la que incide (escasa proporción de pacientes sépticos) y su grado de cronicidad . Hasta el año 1970 la modalidad mas usada era la Hemodiálisis intermitente . A partir de esa fecha empiezan a introducirse las nuevas modalidades de depuración extracorpórea (HFVVC y HDFVVC) . Existe cierta evidencia acerca de que la mortalidad es inversamente proporcional a la dosis de diálisis cuando el Kt/V por sesión es superior a 1 . **Los dos grupos no difieren en sus características basales , excepto por sus niveles de creatinina pre-tratamiento , los cuales fueron significativamente mas elevados en el grupo de HDFVVC .** 69% de los pacientes fueron reclutados de la UCI Médica . 33% de los pacientes presentaban enfermedad renal crónica previa al insulto , 51% presentaban valores anormales de creatinina previo a su hospitalización y el 16% presentaban alguna anomalía de su función renal . Durante las primeras 24 horas , la mayoría de los tratamientos prescritos fueron administrados en ambos grupos . A las 48 horas tras implementar las TCRR , la reducción de los niveles de Urea en los grupos de HFVVC y HDFVVC fue respectivamente de 40 y 50% para una p inferior a 0,009 . La reducción de creatinina en los respectivos grupos fue de 38 y 46% para una p inferior a 0,014 .La supervivencia a los 28 días fue del 39% y 59% respectivamente para una p = 0,03 . La supervivencia a los 90 días fue respectivamente del 34 y 59% para una p = 0,0005 Factores independientes de mortalidad a los 28 y 90 días fueron respectivamente APACHE II Score , BUN y HDFVVC . De los 101 pacientes que seguían vivos a los 28 días , 12% permanecían en Diálisis ; de los cuales tres seguían siendo tratados en UCI con TCRR y 9 con diálisis intermitente . De los 95 pacientes que seguían vivos a los 90 días , el 75% había recuperado su función renal previa . **El tipo de TCRR no afecta significativamente a la recuperación renal .** En el grupo de HFVVC la prevalencia de Enfermedad renal crónica era sensiblemente inferior (33% Vs 68% , p= 0,006) .La duración de la estancia en UCI fue superior en el grupo de HDFVVC , aunque sin significación estadística (p= 0,06). Los pacientes fueron incluidos en 2 Uci´s (médica y quirúrgica) del Hospital Universitario de Geneva . Criterio de inclusión clásico de Oliguria pese a una adecuada resucitación y la utilización de Diuréticos .

Criterios de exclusión : Enfermedad obstructiva postrenal , enfermedad glomerular, estadio final de enfermedad renal , Utilización de IECAS (se utilizó MEMBRANA AN69 con la idea de evitar Reacciones Anafilactoides). La enfermedad renal crónica vino definida por valores de creatinina superiores a 88 y 106 micromoles/l para mujeres y hombres respectivamente . El Protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital Universitario de Ginebra . TCRR se inician y continúan durante 48 horas . En las siguientes 24 h se realiza observación clínico-analítica . Si aumenta el BUN ó persiste la Oliguria , se continúan las TCRR durante otras 48 horas . Apoyo inotrópico se prescribe si pese a la adecuada resucitación la P_{artm} es inferior a 60 mm de Hg y el IC es inferior a 2,5l/min/m² . La MEMBRANA UTILIZADA ES AN69 0,9 M² . LA ANTICOAGULACIÓN SE LLEVÓ A CABO CON HEPARINA . EL FILTRO SE CAMBIA DURANTE LAS PRIMERAS 48 HORAS . Ajuste del Aporte Nutricional : Proteínas >2Gr/Kgr/día , Hidratos de Carbono 30-35 Kcal/día , Inmunonutrientes .

Análisis por intención de tratar con End-points primarios que son la Supervivencia a los 28 y 90 días . End-points secundarios son la recuperación de la función renal y la duración de la estancia en UCI . Test paramétricos y no paramétricos fueron usados para analizar las diferencias demográficas y basales de los grupos estudiados con un nivel de significación de la p inferior a 0,05 . El análisis de la Supervivencia y la recuperación renal se realizó con las curvas de Kaplan-Meier y el Modelo Cox , con el fin de controlar factores de Confusión en la pre-randomización . Variables analizadas fueron similares a la del estudio de Ronco et al[21] : edad , peso , género , causa del fallo renal , APACHE II Score , presencia de sepsis , BUN , inicio de las TCRR y método de TCRR) . Tamaño muestral : con una mortalidad esperada del 60% en esta población , asumiendo un decremento en la mortalidad del 25% , 90 pacientes por grupo fueron requeridos para una potencia del 80% con un error alfa inferior al 0,05 .

El presente estudio sugiere que la adición de una dosis de diálisis puede aumentar la supervivencia . Los pacientes sépticos desarrollan con prontitud FRA y la mortalidad en el contexto del la Disfunción multiorgánica oscila entre el 50-70% .

TABLA 34 ESTUDIO DE SAUDAN

ESTUDIO SAUDAN et al	HFVVC (1-2,5L/H)	HFVVC(1-2,5L/H+QD1,5L/H)
SUP28 DÍAS	39%	59%
SUP90 DÍAS	34%	59% %
RFR	71%	78%
DESCENSO UREA 48H	40%	50%
ENF RENAL CRÓNICA	33%	68%

Ronco et al [21] preconiza la modalidad de HFVVC con una dosis siempre superior a 35 ml/Kgr/h en pacientes sépticos. Esta idea es importante y motivo de reflexión como detallaremos más adelante. En el momento actual no existe un consenso sobre la dosis de Diálisis así como la Modalidad de TCDE a elegir, ó si una es superior a la otra (HFVVC Vs HDFVVC) y según que pacientes. Nosotros creemos que es más apropiado hablar y titular los niveles de inflamación. Otro dato a reseñar es la diferencia en la población. Al final y en los diferentes estudios llegamos al CASE MIX, constituyendo la población de pacientes en shock séptico franco la más crítica y con una serie de características y consideraciones especiales. En el presente estudio la mayor diferencia en la supervivencia ocurre en los primeros 20 días, coincidiendo con el control de la azoemia precoz en pacientes críticos cuánto (de críticos ¿?).

La dosis total de HDFVVC es de 42ml/Kgr/h, la cual pudiera ser comparable con Dosis de Convección elevadas utilizadas en otros estudios Ronco [21] y Boumann [23]. Altos volúmenes de Hemofiltración denominado HEMOFILTRACIÓN DE MUY ALTO VOLUMEN, HONORÉ [27] consiguen recuperar pacientes en situación de SHOCK SÉPTICO REFRACTARIO INTRATABLE (8L/H DURANTE 4 HORAS).

Una resolución más precoz del FRA se ha evidenciado con la Diálisis continua frente a la intermitente. El estudio actual presenta una serie de limitaciones como son: el tamaño muestral, **APACHE II SCORE es peor en el grupo de HFVVC**, aunque las

diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas (**mayor proporción en este grupo de Shock cardiogénico**) . Otro dato a reseñar es que en el grupo de HFVVC la dosis media prescrita es de 25 ml/Kgr/h , práctica habitual en las unidades de cuidados intensivos (pero claramente por debajo de los 35 ml/Kgr/h ó dosis superiores que habían sugerido en anteriores estudios que pudieran ser beneficiosas cuanto mas crítico estuviera nuestro paciente) . No encontramos diferencias de Temperatura entre los dos grupos a las 24 horas de iniciar el tratamiento . Seguimos considerando que existe escasa representación de pacientes claramente sépticos en la muestra y una alta proporción de pacientes crónicos que finalmente se reagudizarán . La agudeza del insulto así como los mecanismos de compensación probablemente sean diferentes . Creemos que se necesita todavía homogenizar mas el grupo de estudio . Tampoco se define claramente el inicio de la técnica , dato especialmente relevante en todos los estudios .

Yekebas et al [31] realiza un estudio experimental en 48 cerdos a los cuales se provoca una Pancreatitis aguda Necrohemorrágica y se aleatorizan en 4 grupos que detallaremos a continuación . La Pancreatitis se induce administrando Taurocolato al 4% (1 ml/Kgr peso) y Enteroquinasa (2 U/Kgr peso) .

GRUPO 1 : Control .

GRUPO 2 : HFVVC de bajo volumen (20 ML/Kgr peso) .

GRUPO 3 : HFVVC de bajo volumen con cambio del filtro cada 12 horas .

GRUPO 4 : HFVVC de Muy Alto Volumen (100 ml/Kgr/h) con cambio del filtro cada 12 horas .

El End Point primario a valorar fue la Supervivencia de los animales incluidos en el estudio . Otros End-Points a valorar fueron : Niveles séricos de Citoquinas inflamatorias , expresión del Complejo Mayor de Histocompatibilidad y CD14 en leucocitos , translocación bacteriana y endotoxemia .

Los resultados obtenidos mantienen que la HFVVC de Muy alto Volumen con cambio periódico del filtro fue significativamente superior respecto con otras modalidades menos intensivas de tratamiento (los otros grupos) . La supervivencia en un intervalo

superior a 6 horas fue del 67 en el Grupo 4 y del 33% en el grupo 3 ($p < 0,05$) ; mientras que en el Grupo 2 y control los animales fallecieron . La HFVVC disminuye y atenúa la carga sérica de FNT-alfa y disminuye la respuesta inflamatoria a la Endotoxina . La HFVVC mejora la expresión del complejo mayor de la histocompatibilidad tipo II y CD14 en los monocitos , mejora también la capacidad fagocítica de los de los LPMN sugiriendo que la función leucocitaria se ve estabilizada por la HFVVC . La HFVVC también disminuye la translocación bacteriana y la endotoxemia . Se pudiera concluir en el presente artículo que la HFVVC revierte la inmunoparálisis inducida por el insulto séptico en un modelo porcino al cual se le provoca pancreatitis . Futuras implicaciones para pancreatitis en modelos humanos debieran ser validadas a través de ensayos clínicos prospectivos . La PAG es una entidad clínica devastadora que produce severas alteraciones en el sistema inmune , activando numerosos mediadores en la cascada inflamatoria . Existe similitud con otros procesos sépticos , siendo el denominador común la EXCESIVA PRODUCCIÓN DE CITOQUINAS INFLAMATORIAS . La HFVVC remueve las citoquinas inflamatorias , factores activados del complemento y el Factor Activador plaquetario . La HFVVC que se aplica en los diferentes grupos en este estudio es isovolémica (balance cero) Se monitorizó a los modelos animales con un Catéter de Arteria Pulmonar . Se utilizó en la Hemofiltración membrana AN69 de Poliacrilonitrilo . En los grupos 2 y 3 la dosis convectiva fue de 20 ml/Kgr/h y en el 4 de 100 ml/kgr/h . Se analizó la Supervivencia durante un periodo de 60 horas . SE realizó medición de citoquinas a nivel de pre , postfiltro y a nivel del Ultrafiltrado . TNF-alfa e IL-10 se midieron mediante ELISA . Por análisis de Flujo citométrico se determinaron Ac frente a Complejo mayor de la histocompatibilidad tipo II y CD14 . también se determinó la capacidad fagocítica de los LPMN (PHAGO TEST , PHAGO BURST) .

El tiempo de supervivencia fue calculado mediante curvas de Kaplan-meier . Las diferencias entre los grupos de tratamiento fue analizado mediante análisis de varianza , seguido del test de Scheffé para asignar significado . Las diferencias en la incidencia del crecimiento bacteriano fue comparado mediante el test de Fischer,s . El análisis de correlación fue llevado a cabo mediante el método de Pearson . Un valor de p inferior a 0,05 fue considerado como estadísticamente significativo . Significativamente

superiores a nivel de los grupos 3 y 4 ; y especialmente en este último . Las concentraciones de Proteína C reactiva fueron considerablemente inferiores en estos grupos respecto al control . En la PAG se produce una elevación importantísima en suero de TNF-alfa . Los pacientes que permanecían vivos a las 36 horas de la inducción presentaban una disminución importante a nivel sérico de este mediador . Los valores mas altos de TNF-alfa a nivel del Ultrafiltrado fueron encontrados en el grupo 4 . Dosis mas altas de HFVVC y cambio periódico del filtro también se correlacionaron con una importante supresión en los niveles de endotoxina , también especialmente a nivel del grupo 4 . En este grupo también se daba una mayor expresión de CD14 (65%) respecto a los otros grupos ; así como una mayor capacidad fagocítica del los LPMN , también observada a nivel del grupo 3 . La Alta mortalidad que se aprecia en la PAG Necrohemorrágica es debido a la Disfunción Multiorgánica . **La aplicación precoz de la HFVVC en pacientes no anúricos tiene como finalidad mediante tratamiento convectivo eliminar el exceso de producción de citoquinas proinflamatorias , mejorando ó consiguiendo llegar a revertir el SDMO .**

Es de particular interés en el presente estudio apreciar como el ALTO VOLUMEN frente al BAJO VOLUMEN (20 ml//Kgr/h) resulta en una mayor prevención de los efectos hemodinámicos deletéreos y de inmunoparálisis que provoca el insulto séptico.

El presente estudio asume la importancia de la Dosis Precoz así como el cambio periódico del filtro . La sepsis suele cursar con un curso bifásico : inicialmente se produce la estimulación a través de la Endotoxina con una masiva producción de mediadores inflamatorios (TNF-alfa , IL1 , IL 6) con los correspondientes cambios hemodinámicos como son hiperdinamia con gasto cardiaco elevado , importante consumo de Oxígeno y resistencias vasculares sistémicas bajas ; en una segunda fase predomina una acción antiinflamatoria (IL4 e IL 10) , con una menor expresión de los CD14 y CMH II en las células de defensa ; responsable de la INMUNOPARALISIS que se desarrolla . El presente estudio aboga por las dosis elevadas de Hemofiltración Venovenosa Continua y **el cambio precoz del filtro cada 12 horas para rentabilizar el tratamiento y mejorar la capacidad adsortiva .**

A continuación citamos y desarrollamos el estudio multicéntrico con Modalidad de Hemodiafiltración venovenosa continua publicado en el **NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE , RENAL [22]**

INTENSITY CONTINUOUS RENAL REPLACEMENT THERAPY IN CRITICALLY ILL PATIENTS : Estudio prospectivo aleatorizado que analiza la mortalidad a los 90 días , comparando terapias renales de diferente intensidad en pacientes críticos con fracaso renal agudo . Se aleatorizan los pacientes criticos en dos grupos , la modalidad utilizada es HDFVVC y la dosis administrada es de 40 y 25 ml/Kgr/h (alta y baja intensidad respectivamente) . La dosis de tratamiento se administra en Postdilución. De los 1508 pacientes enrolados , 747 fueron asignados al grupo de Alta intensidad de tratamiento ,y 761 al grupo de baja intensidad de tratamiento . Finalmente fueron incluidos 1464 pacientes (97.1%): 721 en el grupo de alta intensidad y 743 en el grupo de baja intensidad . Los dos grupos de tratamiento presentaban características basales similares , recibiendo tratamiento respectivamente durante 6,3 y 5,9 días ($p= 0,35$) . A los 90 días , 322 fallecimientos ocurrieron en el grupo de Alta intensidad y 332 en el de baja intensidad ; lo que corresponde a una mortalidad del 44,7% en cada grupo (odds ratio , 1 ; 95% IC 0,81-1,23 $p= 0,99$). A los 90 días el 6,8% de los supervivientes en el grupo de tratamiento de Alta intensidad (27 de 399) , comparado con el 4,4% de los supervivientes en el grupo de tratamiento de baja intensidad (18 de 411) , continuaban recibiendo TCDE (odds ratio 1,59 ; 95% IC 0,86 a 2,92 $p= 0,14$) . Como efecto secundario mas relevante la Hipofosfatemia fue mas común en el grupo de alta intensidad de tratamiento (65% Vs 54% $p<0,001$). En los pacientes criticos con fracaso renal agudo el tratamiento de alta intensidad (HDFVVC 40 ml/Kgr/h) no reduce la mortalidad respecto al de baja intensidad (25 ml/Kgr/h) a los 90 días .El estudio fue llevado a cabo entre diciembre del 2005 y Noviembre del 2008 en 35 Uci,s de Australia y Nueva Zelanda . Dentro de la población a estudio los pacientes tenían al menos 18 años , presentaban fracaso renal agudo y cumplían al menos alguno de los siguientes criterios : Oliguria (diuresis inferior a 100 ml en un periodo de 6 horas), Concentraciones de potasio superiores a 6,5 mmol/l , acidemia severa con PH inferior a 7,2 , concentraciones de Creatinina superiores a 3,4 mgr/dl ,presencia significativa de edema de órganos (como por ej edema agudo de Pulmón) .

Los pacientes que habían recibido previamente TCDE , estaban en diálisis ó con enfermedades renales crónicas terminales fueron excluidos del estudio .Los pacientes fueron tratados con

HDFVVC en postdilución , con una ratio convección-diálisis de 1:1 . El flujo sanguíneo fue de 150 ml/min y las membranas utilizadas fueron de AN69 . El end-point primario consistía en analizar la mortalidad a los 90 días , mientras que otros end-points secundarios fueron : Mortalidad en UCI , mortalidad a los 28 días , mortalidad Hospitalaria , estancia en UCI , días de Ventilación Mecánica , duración TCDE, Pacientes que persistían en Diálisis a los 90 días .El objetivo era enrolar 1500 pacientes , para conseguir una potencia del 90% de manera que se alcance una reducción absoluta en la mortalidad a los 90 días del 8,5%. Todos los análisis fueron realizados de acuerdo con el principio de tratar . El estudio de las proporciones se llevó a cabo de acuerdo con el test de la chi-cuadrado y las variables continuas fueron analizadas a través del test de la t de student . La odds ratio y el correspondiente IC fue calculado . El análisis de la supervivencia a los 90 días fue realizado mediante curvas de Kaplan-Meier.

TABLA 35 ESTUDIO RENAL

DOSIS	40 ML/KGR/H	25 ML/KGR/H
EDAD	64,7	64,4
VARONES	65,7%	64,4%
FG ML/MIN	54,1	58,9
TIEMPO EN UCI HASTA RANDOMIZACIÓN	48,4 HORAS	54,5 HORAS
VM	73,5%	74,2%
SEPSIS SEVERA	49,9%	48,9%
PESO	80,8 KGRS	80,5KGRS

CRITERIOS DE RANDOMIZACIÓN

DOSIS	40 ML/KGR/H	25ML/KGR/H
OLIGURIA	59,6%	59,8%
HIPERPOTASEMIA	9,4%	6,1%
ACIDEMIA SEVERA	35,6%	35,5%
BUN SUPERIOR A 70 MG/DL	43,6%	38,5%
CR MAYOR MGR/DL	3,4 48,3%	38,5%
EDEMA ORGANOS+FRA	44,7%	42,9%
BICARBONATO	18,1 +/- 5,7	18,5+/-5,9
EXCESO DE BASE	-8,3+/-7	-8,2+/-7

TABLA 36

Como se aprecia las características basales son similares en ambos grupos . Las concentraciones de creatinina sérica antes de la randomización en el grupo de alta y baja intensidad fueron respectivamente de 3,8 mgr/dl y 3,7 mgr/dl . El 73,9% de los pacientes estaban en Ventilación Mecánica , el 49,4% presentaban sepsis severa y el 82,5% necesitaban drogas vasoactivas .

A destacar en la muestra del estudio que mas del 50% de los pacientes eran cardioquirúrgicos y se habla de sepsis severa y en ningún momento de Shock séptico . **Resaltar también la tardanza en la inclusión desde que el paciente está en UCI , con tiempos en iniciar la terapia de depuración extracorpórea superiores a las 48 horas .** Al igual que no existían diferencias en el End-point primario tampoco se daban en los secundarios y terciarios .A los 28 días de la randomización el 14,5% de los supervivientes en el grupo de Alta intensidad y el 12,2% de los supervivientes en el grupo de baja intensidad continuaban recibiendo TCDE . Se encontraban en situación de Oliguria el 59,7% de los pacientes en el momento de la randomización .Como efecto

secundario mas frecuente destaca la Hipofosfatemia , dándose en un 65% en el grupo de Alta intensidad frente a un 54% en el grupo de baja intensidad (p<0,001) .

Los resultados del presente estudio no están en consonancia con los de Saudan [22] en los cuales si se determina una disminución en la mortalidad respecto al aumentar las dosis EN LA MODALIDAD HDFVVC , Coincidirian mas con los de Boumann [28] aunque con diferentes modalidades de TCDE (HDFVVC vs HFVVC) determinando que el aumento de la dosis no conlleva una mejora en la mortalidad . Los tratamientos se ven frecuentemente interrumpidos por coagulación del filtro , cirugía y técnicas diagnósticas . El porcentaje de tratamiento administrado en nuestro estudio fue del 84%. En otros estudios las dosis administradas fueron inferiores al 85% , respecto a la prescrita. **Nuestro estudio no contempla dosis intermitentes , siempre es continua e incluye pacientes con enfermedades renales crónicas.** Nuestros pacientes en relación al Acute Renal Failure Trial Network eran mayores , con menor peso corporal , menor incidencia de sepsis y mayor puntuación en scores respiratorios y cardiovasculares del sistema SOFA. El 64% de los pacientes del anterior estudio habían sido tratados con alguna modalidad de TCDE en las 24 horas anteriores a la randomización . **En nuestro estudio el tiempo de inclusión estaba en las 50 horas , en comparación de las 150 horas del Acute Renal Failure Trial Network .** La modalidad utilizada en el RENAL Replacemete Study es la habitualmente utilizada , así como las dosis , en las UCI,s de Australia y Nueva Zelanda . Incluyendo pacientes con Enfermedad renal crónica y usando la Modalidad continua mejoramos la validez externa de los resultados . Con el análisis de este último estudio (RENAL) damos por concluida de forma detallada la revisión de algunos de los mas importantes artículos en literatura médica que versan sobre TCDE . Existen autores que están a favor del AUMENTO DE LA DOSIS Y DE LA PRECOCIDAD (con diferentes modalidades , también motivo de análisis) como son RONCO[21] , HONORÉ [27] , SAUDAN[23] , YEKEBAS[31] . Mientras que otros abogan por dosis mas conservadoras considerando que el aumento no redunde en una mejoría en la morbimortalidad como pudieran ser Boumann [28] , payen y el RENAL REPLACEMENT STUDY[22] . Cabe destacar también la contribución del Dr Sánchez-Izquierdo[25] en Pacientes Politraumatizados formando parte del primer grupo de autores , considerando que las TCDE contribuyen a mejorar la mortalidad en

pacientes críticos . Consideramos que nuestro estudio tiene su sitio dentro del contexto referido , estando además la muestra constituida enteramente por pacientes en situación de Shock Séptico franco . De todos es conocido que el paciente Séptico es el paciente mas crítico conocido y que eso conlleva una serie de implicaciones en los diferentes sistemas organicos de coagulación , hemodinámica , inflamatorio de defensa , ...La producción de la Tormenta citoquínica tiene en este tipo de pacientes su máxima expresión . Por eso nosotros consideramos que el tratamiento de elección debe ser el convectivo , a dosis al menos de 35 ml/Kgr/h (Ronco [21] vs Payen) y dentro de las primeras 24 horas . Dada la gravedad de estos pacientes la demora puede ser devastadora . Llama la atención como en estudios como el RENAL[22] la inclusión se produce a las 50 horas de estancia en UCI , con valores de creatinina superiores a 3,4 mgr/dl en la mayoría de los pacientes . Consideramos que el fracaso renal agudo se produce en el contexto de la Disfunción Multiorgánica séptica , por lo que las terapias deben ser aplicadas en estadios muy precoces ; incluso en ocasiones sin fracaso renal agudo . No todos los pacientes sépticos son iguales , una proporción no desdeñable de los mismos presentan un mayor deterioro respiratorio que hemodinámico (SÍNDROME DE DISTRES RESPIRATORIO AGUDO) con nula ó menor noxa renal . Nosotros consideramos que este tipo de pacientes son también candidatos a Técnicas de Depuración Extracorpórea (INDICACIONES NO RENALES)

CAR	RONCO	HONOR	PAYEN	BOUMA	S-I	SAUDA	RENA
Est	Prosp	Prosp	Prosp	Prospectivo	Prosp	Prosp	Prosp
N	425	20	76	106	75	206	1464
Mem	Polisul (0,7-1,3m2)	Polisul 1,6m2 AN69	Polisul 1,2m2	Triac Celulosa 1,9m2	AN69	AN69	AN69
Mod	HFVVC	HFVV	HFVVC	HFVVC	HFVVC	HFVVC HDFVV	HDFV
LOG	QS120-240ml/min Cambio filtro/24H	Qs 450ml/min (4H) Camb AN69 cada 24 horas	Qs 150ml/min Cambio filtro 12,24 y 48 horas	Qs 200ml/m (HV) Qs 150ml/m (LV)	Qs 150-200ml/m Cambio Filtro diario	Qs 150-200 ml/min	Qs 150 ml/min
Dosis	20, 35,45 m/Kgr/h	55 M/Kgr/h	25 m/kg/H (96 horas)	HV (72L/d) LV(24-36L/D)	1L//H	HFVVC (1-2,5L/h) HDFVV + Qd 1-1,5L/H)	40,25 ML /KGR/H
Repo	Lactato	Lactato	Bicarb	Bicarb			
End-Point	Superv a los 15 días tras HFVVC	Superv a los 28 días	Med diaria de SOFA primero 14 días , Mort a los 28 d	Analisis mort a los 28 días y recup función renal	Superv 28d	Mort a los 28 y 90 días Rec función renal y estanc UCI	Mort a los 90 días

TABLA 37 TABLA RESUMEN DE ESTUDIOS



VII . CONCLUSIONES

En base a lo investigado nosotros podemos concluir :

1.- La Hemofiltración Venovenosa Continua de Alto Volumen (dosis superiores a 35 ml/kg/h) pueden aumentar la Supervivencia en el paciente en situación de Shock Séptico a los 28 y 90 días .

2., Consideramos que en determinados pacientes sépticos la gravedad es tal que los bundles de la Surviving Sepsis correctamente aplicados en tiempo y porcentaje no son suficientes para mejorar su pronóstico , siendo necesario una “reanimación horizontal “ es decir utilizar la TCDE a las dosis anteriormente referidas , utilizando la misma en estadios precoces de fracaso renal (RIFLE Risk-Injury) .

3.- La Hemofiltración Venovenosa Continua de Alto y muy Alto Volumen disminuye el soporte vasoactivo en las siguientes 96 horas a iniciarse , concepto de “respondedor Hemodinámico “ dato que pudiera contribuir al aumento de la Supervivencia en dicho tipo de pacientes .

4.- La utilización de TCDE en pacientes con situación de Síndrome de Distres Respiratorio del Adulto mejora la PaO₂/FiO₂ a las 96 horas de iniciarse la técnica dato que también puede contribuir al aumento de la Supervivencia en este tipo de pacientes .

5.- Los pacientes sépticos sometidos a Terapia Continua de Depuración Extracorpórea recuperan en su mayoría la función renal de manera completa y/o parcial ; el porcentaje que no la recupera que oscila en torno al 10% viene determinado en su mayoría por pacientes con insuficiencia renal crónica .

BIBLIOGRAFIA

1 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med 1992;20:864-74.

2 Levy MM, Fink M P, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. "2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference". Intensive Care Med 2003;29:530-38.

3 Martin G.S, Mannino D.M., Eaton S., Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003;348:1546-1554.

4 Geroulanos S, Douka ET. Historical perspective of the word sepsis. Intensive Care Med. 2006;32:207.

5 Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Gordo F, Honrubia T, Penuelas O, et al. Incidence and Outcome of Sepsis in an Health Area from Madrid, Spain. 100th Internacional Conference ATS, Orlando 2004.

6 Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992;20:864-874.

7 Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference 2001. Crit Care Med. 2003;31:1250-1256.

8 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;29:1303-1310.

9 Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hours in intensive care units in England, Wales and Northern Ireland. Crit Care Med. 2003;31:2332-2338.

10 Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock. Intensive Care Med 2004; 30: 536-555.

11 Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, Guidet B, for the CUB-Réa Network.

Current epidemiology of septic shock. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:165-172.

12 Centers for Disease Control. Current trends increase in hospital discharge survey rates for septicemia: United States, 1979-1987. *MMWR.* 1990;39:31-34.

13 Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND, Peñuelas O, Lorente JA, Gordo F, et al. Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med.* 2007;35:1284-1289.

14 Kwiatkowski D. Genetic dissection of the molecular pathogenesis of severe infection. *Intensive Care Med* 2000;26:S89-97.

15 Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med.* 2004;30:589-596.

16 Blanco J, Muriel-Bombín A, Sagrado V, Tabeada F, Gandía F, Tamayo L et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Critical Care.* 2008,12:R158

17 Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001, 345:1368-1377.

18 Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N.Engl.J.Med.* 2003;348:1546-54.

19 Rogiers P , Zhang H , Smail N et al . Continuous venovenous hemofiltration improves cardiac performance by mechanisms other than tumor necrosis factor-alpha attenuation during endotoxic shock *Critical care Medicine* 1999 ; 27:1848-1855

20 The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network ; Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury . *N Engl J Med* 2008 , 359 :7-20

21 Ronco C , Bellomo R , HHomel P et al . Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcome of acute renal failure : a prospective randomized trial . *Lancet* 2000 ; 356:26-30 .

22 The RENAL replacement Therapy study investigators . Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients . N Engl J Med 2009 ; 361 : 1627-1638

23 Saudan P , Niederberger M , De Seigneux S , et al . Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure . Kidney int 2006 ; 70:1312-1317 .

24 De la Torre Prados MV, Loza Vazquez A, Arenzana Seisdedos A, Peinado Rodríguez, J, Guerrero Gómez F, Rodríguez Higuera I, et al, Grupo Edusepsis de Andalucía. Pertinencia de un programa educacional en sepsis grave y shock séptico en 21 UCIs andaluzas. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2008, 221-222

25 Sánchez-Izquierdo Riera JA , Alted López E , Lozano Quintana MJ , Pérez Vela JL , Caballero Cubedo R , Cobo Castellano P . Influencia de la HFVVC sobre la hemodinámica de los pacientes críticos . Nefrología ; 16 : 154-159 .

26 De la Torre Prados MV, Aguilera Aguilera A, Alcántara Bellón JD, Azcón González de Aguilar MP, Buch Tome PA, Callejas Pozo JE, et al. SEPSIS grave: proceso asistencial integrado. 1ª Ed. Junta de Andalucía, Consejería de salud, 2010. Available FROM: www.paisepsiscalidad.org.

27 Honoré PM , Joannes-Boyau O . HVHF in sepsis : A comprehensive review of rationale , clinical applicability , potential indications and recommendations for future research . Int J Artif Org 2004 ; 27: 1077-1082

28 Bouman CSC , Oudemans-van Straaten HM , Tijssen JGP , XZandstra DF , Kesecioglu J . Effects of early High volumen continuous venovenous HF on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure : A prospective , randomized trial . Crit Care Med 2002 ; 30 : 2205-2211 .

29 Grootendorst AF , Van Bommel EFH , van der Hoven B et al . High Volume HF improves hemodynamics of endotoxin-induced shock in the pig . J Crit Care 1992 ; 7: 67-75 .

30 Honoré PM , Jamez J , Wauthier M et al . Prospective evaluation of short-term , high volumen isovolemic HF on the hemodynamic course and outcome in patients with

intractable circulatory failure resulting from septic shock . Crit Care Med 2000 ; 28: 3581-3587 .

31 Yekebas EF , Eisenberger C , Ohnesorge H , Saalmuller A , Eisner H , Engelhart M et al . Attenuation of sepsis related immunoparalysis by continuous HF in experimental porcine pancreatitis . crit Care Med 2001 ; 29 : 1423-1430

32 Schoemaker et al “ Chest Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high risk surgical patients “ .CHEST 1998 ; 94 ; 1176-1186 W C Schoemaker , P L appel , H B Kram , K Wasman and T S Lee

33.- Fluid overload in multiple organ dysfunction syndrome a prediction of survival Critical Care Medicine 2004 Vol 32 N° 8 Foland et al

34.- Continuous hemodiafiltration with PMMA hemofilter in the treatment of patients with septic shock Mol med 2008 ; 14:257-263 Nakada T , Oda S , Matsuda K , Sadahiro T , Nakamura M

35. Sarmiento Martínez. Síndrome de disfunción multiorgánica. Métodos de valoración de severidad en Sepsis Grave. P. Torrabadella. Ed Experiencia. 2002;109-128.

36. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006; 34:344-353.

37. Orfanos SE, Mavrommati I, Korovesi I, Roussos C. Pulmonary endothelium in acute lung injury: from basic science to the critically ill. Intensive Care Med. 2004; 30:1702-1714.

38. Lin CY, Kao KC, Tian YC, Jenq CC, Chang MY, Chen YC, et al. Outcome scoring systems for acute respiratory distress syndrome. Shock. 2010;34:352-357.

39. Schrier RW, Wang W. Acute Renal Failure and Sepsis. N Engl J Med. 2004; 351:159-169.

40. García de Lorenzo. Scores pronósticos y criterios diagnósticos en el paciente crítico. 2a Ed. Ed. Ergón. 2006;2-64.

41. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. Crit Care Med. 1985;13:818-829.

42. Bota D, Melot C, Ferreira F, Vincent JL; Infection Probability Score (IPS): A

method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2003;31:2579-2584.

43. Rubulotta F, Marshall J C, Ramsay G, Nelson D, Levy M, Williams M, et al. Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: A new model for staging severe sepsis. *Crit Care Med.* 2009;37:1329-1335.

44. Lisboa T, Diaz E, Marcio Sa-Borges M, Socias A, Sole-Violan J, Rodríguez A et al. The Ventilator-Associated Pneumonia PIRO Score: A Tool for Predicting ICU Mortality and Health-Care Resources Use in Ventilator-Associated Pneumoniae. *Proteína C activada y polimorfismo genético en la sepsis grave*

45. Rello J, Rodriguez A, Lisboa T, Gallego M, Lujan M, Wunderink R. PIRO score for community-acquired pneumonia: A new prediction rule for assessment of severity in intensive care unit patients with community-acquired pneumonia. *Crit Care Med.* 2009;37:456-462.

46. Hotchkiss Rs, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348:138-150.

47. Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. *Critical Care Clin.* 2009;25:670-677.

48. DiDonato J, Mercurio F, Rosette C, Wu-Li J, Suyang H, Ghosh S, Karin M. Mapping of the inducible I κ B phosphorylation sites that signal its ubiquitination and degradation. *Mol Cell Biol.* 1996;16:1295-1304.

49. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kappaB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 1997;336:1066-1071.

50. Liu SF, Asrar BM. NF-kB activation as a pathological mechanism of septic shock and inflammation. *Am J Physiol lung Cell Mol Physiol.* 2006;290:622-645.

51. Calandra T, Bouchud PY, Heumann D. Cytokines in septic shock. *Curr Clin Top Infect Dis.* 2002;22:1-23.

52. Martin Delgado MC. Fisiopatología: Respuesta del huésped a la infección. Mediadores inflamatorios y antiinflamatorios. El óxido nítrico, citocinas. *Sepsis Grave.* 1ª ed. Ediciones Experiencia. 2003;2:21-33.

53. Bone RB, Grodzin CG, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest.* 1998;112:235-243.

54. Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, Van der Poll T. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis. *J Leukoc Biol.* 2008;83:536-545.

55. Hack CE. Fibrinolysis in disseminated intravascular coagulation. *Semin Thromb Hemost.* 2001;27:633-638

56. Lorant DE, Topham MK, Whatley RE, McEver RP, McIntyre TM, Prescott SM, et al. Inflammatory roles of P-selectin. *J Clin Invest.* 1993; 92:559-570. *Proteína C activada y polimorfismo genético en la sepsis grave*

57. Esmon NL, DeBault LE, Esmon CT. Proteolytic formation and properties of gamma-carboxyglutamic acid-domainless protein C. *J Biol Chem.* 1983;258: 5548-

5553.

58. GRADE working group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2004;328:1490–1498.

59. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh AA, Abouqal R: Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Crit Care*. 2008,12:R59.

60. Dhainaut J. Hepatic response to sepsis: interaction between coagulation and inflammatory processes. *Crit Care Med*. 2001;29:1632-47.

61. Liaudat S, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N. Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20:524–527.

62. López Martínez J, Sánchez Castilla M, Ordóñez González FJ, Temprano Vázquez S, García de Lorenzo A, del Nogal Sáez F. The usefulness of cholesterol as a nutritional-metabolic marker in the septic patient. *Nutr Hosp*. 1995,10:24-31.

63. Barr J, Hecht M, Flavin KE, Khorana A, Gould MK. Outcomes in critically ill patients before and after the implementation of an evidence based nutritional management protocol. *Chest*. 2004;125:1446-1457.

64. Kawakami K, Kadota J, Iida K, Shirai R, Abe K y Kohno S: Reduced immune function and malnutrition in the elderly. *Tohoku J Exp Med*. 1999,187:157-171.

65. Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM. Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin*. 2006;22:503-519.

66. Angelousi AG, Karageorgopoulos DE, Kapaskelis AM, Falagas ME. Association between thyroid function tests at baseline and the outcome of patients with sepsis or septic shock: a systematic review. *Eur J Endocrinol*. 2011;164:147-145.

67. Marik PE. Glucocorticoids in sepsis: dissecting facts from fiction. *Crit Care*. 2011;15:158.

68. Liaudat S, Dayer E, Praz G, Bille J, Troillet N. Usefulness of procalcitonin serum level for the diagnosis of bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20:524–527.

69. Dhainaut JF, Yan SB, Claessens YE. Protein C/activated protein C pathway: overview of clinical trial results in severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004; 32(5):S194-201.

70. Arredouani MS, Kasran A, Vanoirbeek JA, Berger FG, Baumann H, Ceuppens JL. Haptoglobin dampens endotoxin-induced inflammatory effects both in vitro and in vivo. *Immunology*. 2005;114:263–271.

71. Linden PK. Approach to the immunocompromised host with infection in the intensive care unit. *Infect Dis Clin North Am*. 2009; 23:535-556.

72. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD et al. EPIC II Group of Investigators. Interantional study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302:2323-2329.

73. Japiassú AM, Amâncio RT, Mesquita EC, Medeiros DM, Bernal HB, Nunes EP, et al. Sepsis is a major determinant of outcome in critically ill HIV/AIDS patients. *Crit Care*. 2010;14:R152.
74. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. *JAMA*. 1995;274:639-644.
75. Volakli E, Spies C, Michalopoulos A, Groeneveld J, Sakr Y, Vincent JL. Infections of respiratory or abdominal origin in ICU patients: what are the differences? *Crit Care*. 2010;14:R32.
76. Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, Azoulay E, De Lassence A, Cohen Y, Meshaka P, Cheval C, Thuong M, Troche G, Garrouste-Orgeas M, Timsit JF: Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit Care*. 2005;20:46-58.
77. Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, Meshaka P, Dreyfuss D; CUB-Réa Study Group. Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. *Chest*. 2005;127:942-951.
78. Stefani S. Diagnostic techniques in bloodstream infections: where are we going? *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34:S9-S12.
79. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006; 34:1589-1596.
80. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR, Jones A. Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis*. 2010;50:814-820.
81. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med*. 1998;26:2078-2086.
82. Rodríguez-Baño J, López-Prieto MD, Portillo MM, Retamar P, Natera C, Nuño E., Epidemiology and clinical features of community-acquired, healthcare-associated and nosocomial bloodstream infections in tertiary-care and community hospitals. *Clin Microbiol Infect*. 2010;16:1408–1413.
83. Martin JL, Cohen J. Tracking the microbes in sepsis: advancements in treatment bring challenges for microbial epidemiology. *Clin Infect Dis*. 2007;44:1343-1348.
84. Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis*. 2004;39:309-317.
85. Sligl W, Taylor G, Brindley PG. Five years of nosocomial Gram-negative bacteremia in a general intensive care unit: epidemiology, antimicrobial susceptibility patterns, and outcomes. *Int J Infect Dis*. 2006;10:320-325.
86. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Tafflet M, Misset B, Zahar JR, Soufir L et al;

OUTCOMEREA Study Group. Excess risk of death from intensive care unit acquired nosocomial bloodstream infections: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2006;42:1118-26.

87. Soriano A, Marco F, Martínez JA, Pisos E, Almela M, Dimova VP, et al. Influence of vancomycin minimum inhibitory concentration on the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis*. 2008;46:193-200.

88. Zilberberg MD, Shorr AF. Fungal infections in the ICU. *Infect Dis Clin North Am*. 2009; 23:625-642.

89. Ruiz-Giardin JM, Noguerado A, Delgado-Iribarren A, Valverde-Cánovas JF, Aranda-Cosgaya C, Delgado-Yagüe M et al. Clinic predictive model and validation of anaerobic bacteremias (including polymicrobial bacteremias) *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28:421-429.

90. Roger J, Fuller HD. Use of Daily Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE-II) Score to predict individual patient survival rate. *Crit Care Med*. 1995;22:1402-1405.

91. Escarce JJ, Kelley MA. "Admission source to the medical intensive care unit predicts hospital death independent of APACHE II score". *JAMA* 1990;264:2389-2394.

92. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Melot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA* 2001;286:1754-1758.

93. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Siter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. *Crit Care Med* 1998; 26:1793-1800.

94. Zambon M, Ceola M, Almeida-de-Castro R, Gullo A, Vincent JL. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster. *J Crit Care*. 2008;23:455-460.

95. Marshall JC, Reinhart K. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37:2290-2298.

96. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Coagulation biomarkers in critically ill patients. *Crit Care Clin*. 2011;27:281-297.

97. Sakr Y, Reinhart K, Hagel S, Kientopf M, Brunkhorst F. Antithrombin levels, morbidity, and mortality in a surgical intensive care unit. *Anesth Analg*. 2005;105:715-723.

98. Pettila V, Pentti J, Pettila M, Takkunen O, Jousela I. Predictive value of antithrombin III and serum C-reactive protein concentration in critically ill patients with suspected sepsis. *Crit Care Med*. 2002;30:271-275.

99. Ranucci M, Frigiola A, Menicanti L, Ditta A, Boncilli A, Brozzi S. Postoperative antithrombin levels and outcome in cardiac operations. *Crit Care Med*. 2005;33:355-360.

100. Brunkhorst F, Sakr Y, Hagel S, Reinhart K. Protein C concentrations correlate with organ dysfunction and predict outcome independent of the presence of sepsis. *Anesthesiology*. 2007;107:15-23.
101. Bastarache JA, Ware LB, Bernard GR. The role of the coagulation cascade in the continuum of sepsis and acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Semin Respir Crit Care Med*. 2006;27:365-376.
102. Zakyntinos SG, Papanikolaou S, Theodoridis T, Zakyntinos EG, Christopoulou-Kokkinou V, Katsaris G, Mavrommatis AC. Sepsis severity is the major determinant of circulating thrombopoietin levels in septic patients. *Crit Care Med*. 2004;32:1004-1010.
103. Levi M, Schultz M. Coagulopathy and platelet disorders in critically ill patients. *Minerva Anesthesiol*. 2010;76:851-859.
104. Levi M, Schultz M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation in infectious disease. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36:367-77.
105. Sommers MS. The cellular basis of septic shock. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2003;15:13-25.
106. Hoesel LM, Neff TA, Neff SB, Younger JG, Olle EW, Gao H et al. Harmful and protective roles of neutrophils in sepsis. *Shock* 2005;24:40-47.
107. Albrecht EA, Ward PA. Complement-induced Impairment of the Innate Immune System During Sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2005;7:349-354.
108. Abidi K, Khoudri I, Belayachi J, Madani N, Zekraoui A, Zeggwagh AA, Abouqal R. Eosinopenia is a reliable marker of sepsis on admission to medical intensive care units. *Crit Care* 2008;12:R59.
109. DiPiro JT, Howdieshell TR, Hamilton RG, Mansberger AR., Jr Immunoglobulin E and eosinophil counts are increased after sepsis in trauma patients. *Crit Care Med*. 1998;26:465-469.
110. Keshet R, Boursi B, Maoz R, Shnell M, Guzner-Gur H. Diagnostic and prognostic significance of serum C-reactive protein levels in patients admitted to the department of medicine. *Am J Med Sci*. 2009;337:248-255.
111. Castelli GP, Pognani C, Cita M, Stuani A, Sgarbi L, Paladini R. Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis. *Minerva Anesthesiol*. 2006;72:69-80.
112. Lobo SM, Lobo FR, Bota DP, Lopes-Ferreira F, Soliman HM, Melot C, Vincent JL. C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients. *Chest*. 2003;123:2043-2049.
113. Prieto MF, Kilstein J, Bagilet D, Pezzotto SM. C-reactive protein as a marker of mortality in intensive care unit. *Med Intensiva*. 2008;32:424-430.
114. Schmit X, Vincent JL. The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis. *Infection*. 2008;36:213-219.
115. Lee CC, Chen SY, Tsai CL, Wu SC, Chiang WC, Wang JL, Sun HY, Chen



- SC, Chen WJ, Hsueh PR. Prognostic value of mortality in emergency department sepsis score, procalcitonin, and C-reactive protein in patients with sepsis at the emergency department. *Shock*. 2008;29:322-327.
116. Dahaba AA, Hagara B, Fall A, Rehak PH, List WF, Metzler H. Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis. *Br J Anaesth*. 2006;97:503-508.
117. Kalenka A, Feldmann RE Jr, Otero K, Maurer MH, Waschke KF, Fiedler F. Changes in the serum proteome of patients with sepsis and septic shock. *Anesth Analg*. 2006;103:1522-1526.
118. Waydhas C, Nast-Kolb D, Jochum M, et al. Inflammatory mediators, infection, sepsis, and multiple organ failure after severe trauma. *Arch Surg*. 1992;127:460-467.
119. Nuijens JH, Abbink JJ, Wachtfogel YT, et al. Plasma elastase- α 1 antitrypsin and lactoferrin in sepsis: evidence for neutrophils as mediators in fatal sepsis. *J Lab Clin Med*. 1992;119:159-168.
120. Stove S, Welte T, Wagner TO, Kola A, Klos A, Bautsch W, Kohl J. Circulating complement proteins in patients with sepsis or systemic inflammatory response syndrome. *Clin Diagn Lab Immunol*. 1996;3:175-183.
121. Pierrakos C, Vicent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care*. 2010;14:R15.
122. Marti J, Armadans L, Vaque J, Segura F y Schwartz S. Protein-calorie undernutrition and lymphocytopenia as predictors of hospital infection in the elderly. *Med Clin*. 2001;116:446-450.
123. Sheean PM, Peterson SJ, Gurka DP, Braunschweig CA. Nutrition assessment: the reproducibility of subjective global assessment in patients requiring mechanical ventilation. *Eur J Clin Nutr*. 2010;64:1358-1364.
124. Mizock BA. Metabolic derangements in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin*. 2000;16:319-336.
125. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005; 352:1011-1023.
126. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, Fink MP, Levy MM, Abraham E, et al. The CRIT Study: Anemia and blood transfusion in the critically ill--current clinical practice in the United States. *Crit Care Med*. 2004;32:39-52.
127. Walsh TS, Saleh EE. Anaemia during critical illness. *Br J Anaesth*. 2006;97:278-291.
128. Bateman AP, McArdle F, Walsh TS. Time course of anemia during six months follow up following intensive care discharge and factors associated with impaired recovery of erythropoiesis. *Crit Care Med*. 2009;37:1906-1912.
129. Chand N, Sanyal AJ. Sepsis-induced cholestasis. *Hepatology*. 2007;45:230-241.
130. Brienza N, Dalfino L, Cinnella G, Diele Caterina D, Bruno F y Fiore T. Jaundice in critical illness: promoting factors of a concealed reality. *Intensive Care Med*. 2006;32:267-274.



131. Zhai Z, Sheu CC, Su L, Gong MN, Tejera P, Chen F, et al. Serum bilirubin levels on ICU admission are associated with ARDS development and mortality in sepsis. *Thorax*. 2009;64:784-790.
132. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx f, Schetz M, et al. Insulin Therapy in Critically Ill Patients *N Engl J Med*. 2001;345:1359-1367.
133. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354:449-461.
134. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med*. 2009;35:1738-1748.
135. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283-1297.
136. Adler SM, Wartofsky L. The Nonthyroidal Illness Syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2007;36:657-667.
137. Nagaya T, Miyuki F, Otsuka G, et al. A potential role of activated NF- κ B in the pathogenesis of euthyroid sick syndrome. *J Clin Invest*. 2000;106:393-401.
138. Carpenter CR, Keim SM, Upadhye S, Nguyen HB. Best Evidence in Emergency Medicine Investigator Group. Risk stratification of the potentially septic patient in the emergency department: the mortality in the emergency department sepsis (MEDS) score. *J Emerg Med*. 2009;37:319-327.
139. Mikkelsen ME, Gaieski DF, Goyal M, Miltiades AN, Munson JC, Pines JM et al. Factors associated with nonadherence to early goal-directed therapy in the ED *Chest* 2010;138:551-558.
140. Evans TW. Hemodynamic and metabolic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1417-1418.
141. Valenzuela Sánchez F. Disfunción endocrina en la sepsis grave: papel de la DHEA. Ed. Valenzuela F. ISBN 978-84-614-5734-2. 2010;4:77.
142. Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M: Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. *Clin Chem*. 2004;50:1301-1314.
143. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37:96-104.
144. Levi M, Keller TT, van Gorp E, ten Cate H. Infection and inflammation and the coagulation system. *Cardiovasc Res*. 2003;60:26-39.
145. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med*. 2007;35:2408-2416.



146. Lui KD, Matthay MA: Protein C as a surrogate end-point for clinical trials of sepsis. *Crit Care*. 2008,12:139.
147. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, Hendrycx S, Caron C, Rime A, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation. Compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest*. 1992;101:816-23.
148. Hesselvik JF, Malm J, Dahlback B, Blomback M: Protein C, protein S and C4b binding protein in severe infection and septic shock. *Thromb Haemost*. 1991;65:126-129.
149. Macias WL, Nelson DR: Severe protein C deficiency predicts early death in severe sepsis. *Crit Care Med*. 2004;S223-S228.
150. Shorr AF, Bernard GR, Dhainaut JF, Russell JR, Macias WL, David R Nelson DR et al. Protein C concentrations in severe sepsis: an early directional change in plasma levels predicts outcome. *Crit Care*. 2006;10:R92.
151. Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, Wright TJ, Bernard GR. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest*. 2001;120:915-922.
152. Lay AJ, Liang Z, Rosen ED, Castellino FJ. Mice with a severe deficiency in protein C display prothrombotic and proinflammatory phenotypes and compromised maternal reproductive capabilities. *J Clin Invest*. 2005;115:1552-1561
154. Shorr AF, Janes JM, Artigas A, Tenhunen J, Wyncoll DL, Mercier E, et al. RESPOND investigators Randomized trial evaluating serial protein C levels in severe sepsis patients treated with variable doses of drotrecogin alfa (activated). *Crit Care*. 2010;14:R229.
153. Dellinger , R Phillips Cardiovascular management of septic shock *Critical Care Medicine* 31(3) : 946-955

VIII

ANEXO I

GUÍAS DE TCDE EN PACIENTE CRÍTICO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE NEFROLOGÍA :NIVEL DE EVIDENCIA EN LAS INDICACIONES .

MORTALIDAD

La mortalidad asociada con la IRA es elevada, variando entre el 30-50 % en series generales al 40-80% en series de UCI. La mayor mortalidad observada entre los enfermos con IRA ingresados en la UCI respecto a la que tienen los enfermos ingresados en otros servicios hospitalarios (78 frente a 37%) se debe a la mayor frecuencia con que se observa la presencia un fallo multiorgánico en la UCI que en los otros servicios (89 frente a 30%).

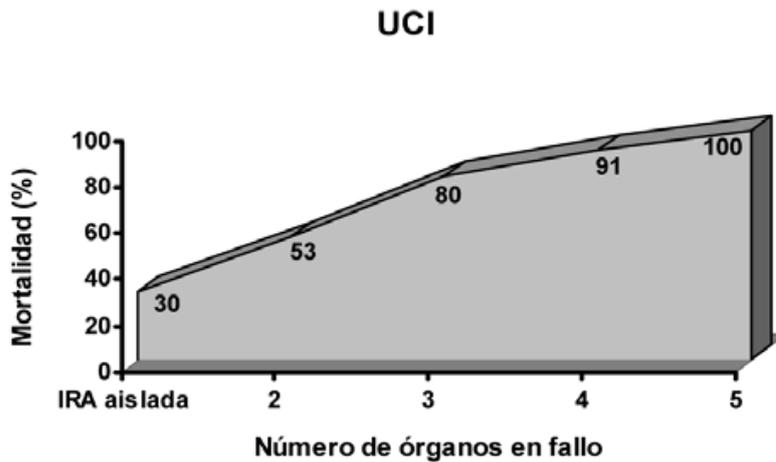


FIGURA 1

INDICACIONES Y NIVELES DE EVIDENCIA GUÍAS SEN

Indicaciones y niveles de evidencia con técnicas continuas de depuración extrarrenal (72)	
Indicaciones	Evidencia
Disfunción Renal Aguda y Síndrome disfunción Multiorgánica <ul style="list-style-type: none"> ✓ Aclaramiento de Productos Nitrogenados ✓ Balance Hídrico ✓ Mejoría Hemodinámica ✓ Disminución de Mortalidad en TCRR ✓ Dosis de Convección > 35 ml / Kg / hr 	A A A A B
No Disfunción Renal Aguda y Síndrome disfunción Multiorgánica <ul style="list-style-type: none"> ✓ Mejoría Cociente PaO₂/FiO₂ ✓ Mejoría Hemodinámica ✓ Disminución Mortalidad <ul style="list-style-type: none"> SDMO postraumático SDMO de otras etiologías ✓ Reducción Mediadores Proinflamatorios ✓ Alteraciones Hidroelectrolíticas ✓ Alteraciones Temperatura Corporal 	A A B B B A B

TABLA 1

Grados de Recomendación, Técnicas Continuas Depuración Extrarrenal y DRA	
Situaciones clínicas	Recomendaciones
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Los pacientes con DRA grave deben ser tratados con técnicas de depuración extracorpórea. 	A
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Las Técnicas Continuas parecen ofrecer ventajas sobre las Intermitentes en pacientes con mayor severidad y/o inestabilidad hemodinámica. 	B
<ul style="list-style-type: none"> ✓ La dosis en Técnicas Continuas igual o superior a 35 ml/Kg /hr como convección solamente (ultrafiltración) o sumando diálisis y convección (efluente). 	A

TABLA 2

Este es el marco referencial en el cual se mueve nuestro estudio , destacando que la mejoría en la inestabilidad hemodinámica así como del cociente PaO2/FiO2 con las Terapias Continua de Depuración Extracorpórea presentan un Nivel de Evidencia A ; de acuerdo con el Grupo Nefrológico de Cuidados Intensivos de la SEMICYUC que sigue en todo momento las Guías de la Sociedad Española de Nefrología.

ANEXO II : CLASIFICACIÓN FRACASO RENAL

El presente estudio sigue la Clasificación Rife en el Fracaso Renal Agudo y Crónico Reagudizado que presenta una Alta sensibilidad y Especificidad respecto a otras clasificaciones , siendo además la mas frecuentemente utilizada en los diferentes ensayos y estudios clínicos tanto a nivel de la literatura nacional como la Internacional

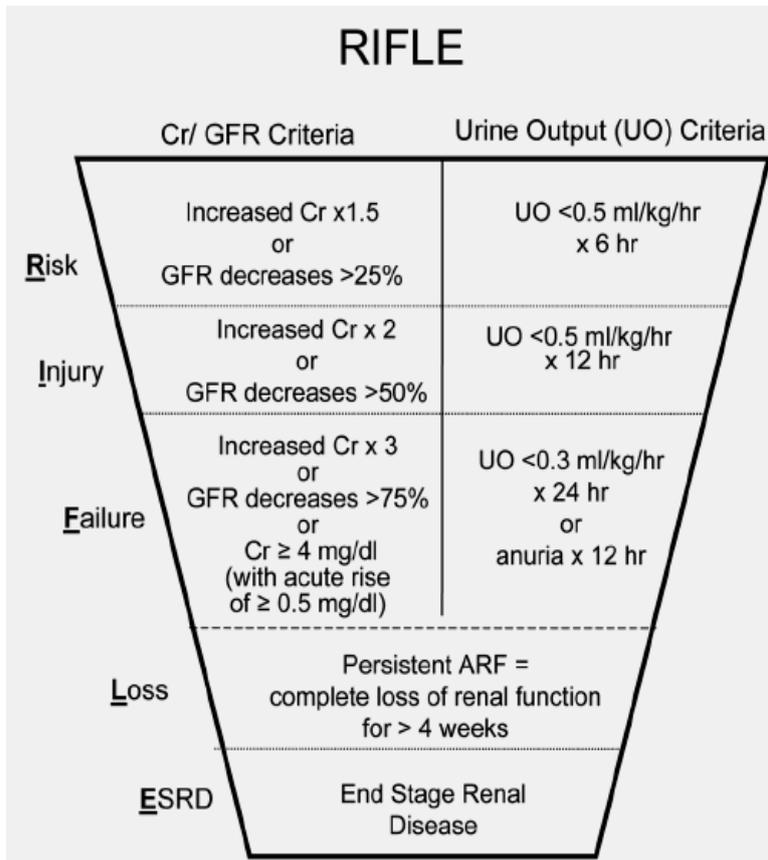


FIGURA 2

ANEXO III : FORMULACIONES , DATOS HEMODINÁMICOS Y VALORES REFERENCIALES EN CINÉTICA DEL OXÍGENO

FORMULACIONES

- $DO_2 = CaO_2 \times Q = Hgb \times SaO_2 \times 1,34 \times Q$
- $VO_2 = DavO_2 \times Q = (CaO_2 - CvO_2) \times Q$
- $PART = GC \times RPERIF$
- $GC = VS \times FC$
- $QS = (P_1 - P_2) \times R^4 / 8 \times Visc \times L$
- $ERO_2 = VO_2 / DO_2$
- $CR = VCO_2 / VO_2$

CINÉTICA DEL OXÍGENO		
CO	5 l/min	4 l/m ²
DO ₂	900-1100 ml/min	520-600 ml/min/m ²
VO ₂	200-270 ml/min	110-160 ml/min/m ²
O ₂ ER	0	
CO ₂ eliminación	160-220 ml/min	90-1340 ml/min/m ²
CR	0,75-0,85	

TABLA 3

VARIABLES HEMODINÁMICAS

GC	6-9 L/min
IC	2,4-4 L/min/m ²
PAP	25/10 Mm de Hg
PECP	Hasta 16 mm de Hg
PAD	2-5 Mm de Hg
PA	120/80 mm de Hg
VS= Gc/Fc	70-130 ml/latido
RVS=PAm-PAD/IC	25-30 unidades
RVP= PAPm-PAI/IC	1-2 unidades
Ecuación Fick(Gc)=VO ₂ /DavO ₂	
IS=IC/Fc	45 ml/latido/m ²

TABLA 4

ANEXO IV

NUTRICIÓN EN PACIENTE CON FRA HIPERMETABÓLICO Y TCDE : EL PACIENTE CRITICAMENTE ENFERMO DE NUESTRO ESTUDIO

Los principios del manejo del paciente con FRA severo son :

- La presencia de enfermedad renal en un paciente crítico no debe plantear restricciones nutricionales (**Evidencia C**).
- El nivel de catabolismo ureico inducido por el fallo multiorgánico con FRA es superior a cualquier efecto catabólico del FRA per se (**Evidencia C**).
- El efecto de la terapia sustitutiva renal sobre el catabolismo es pequeño (**Evidencia C**).

- La sonda nasogástrica es el método estándar de administración de la nutrición. La Sonda Naso yeyunal puede estar indicado en los casos de alteración severa de la motilidad intestinal. En los casos en los que no se pueda utilizar la ruta enteral está indicada la parenteral (**Evidencia C**).

- El estado nutricional es uno de los factores más importantes que influye en la evolución del FRA (**Evidencia B**) en el contexto de SDMO .

Las necesidades nutricionales son:

- El mínimo aporte necesario es 25-30 kcal/kg (**Evidencia A**).

- En cuanto a los micronutrientes, los circuitos extracorpóreos incrementan las pérdidas de micronutrientes que deberán ser aportados. El exceso de suplementos puede provocar toxicidad. Por ello, es necesaria la monitorización de los micronutrientes (**Evidencia C**).

- Necesidades de electrolitos. Los pacientes con FRA en UCI la cantidad de electrolitos que contienen las formulas enterales estándar son generalmente adecuadas. Sin embargo, las necesidades pueden diferir y adecuarse de forma individualizada. La monitorización de los electrolitos deberá ayudar a evitar la hipopotasemia y la hipo/hiperfosfatemia inmediatamente después de instaurar EN (síndrome de realimentación) (**Evidencia C**).

- **La práctica de restringir la ingesta de nitrógeno proteico es fisiológicamente inaceptable, clínicamente innecesaria y probablemente peligrosa.** No está indicada la administración exclusiva o preferente de amino ácidos esenciales frente a las mezclas de amino ácidos esenciales y no esenciales (**Evidencia C**).

Calorías 20-30 kcal/kg de peso/día 75 cal/MC/día

Hidratos de carbono 3-5 gr/kg/día (max. 7) 12 g/MC (kg)/día

Lípidos 0,8-1,2 g/kg/día (max. 1,5) 2,3 g/MC (kg)/día

Proteínas

Estándar 1,0 g/kg/día 3,4 g/MC (kg)/día

FMO y/terapia sustitutiva 1,8-2,5 g/kg/día

NUTRICIÓN EN EL FRA

Nutrición en el paciente con fracaso renal agudo (FRA)

INMUNONUTRICIÓN

- Varias sustancias con efectos inmunológicos se han incorporado, aisladamente o añadidas a las dietas estandar al objeto de modificar la respuesta inmune de los pacientes.

El numero de nutrientes denominados inmunonutrientes esta incrementando y de los muchos que han sido identificados en los ensayos clínicos los únicos que parecen ser los más importantes son: **L-arginina, glutamina, nucleotidos,**

Omega-3 ácidos grasos poli-insaturados contenidos en el aceite de pescado y Sulfur-amino ácidos , parecen tener un papel primordial en la regulación del sistema inmune e inflamatoria del paciente crítico (Evidencia A).

- El momento de iniciar la IN fue publicado en un documento de consenso en 2001, concluyendo que el inicio debe ser precoz y el mantenimiento por al menos 5 días y un máximo de 10 días, con un volumen entre 1200-1500 ml/día hasta que se alcance el 50-60% de las necesidades nutricionales totales (**Evidencia C**).

ANEXO FÁRMACOS V

DOSIS DE FÁRMACOS EN TCDE

Para calcular la cantidad de suero que limpiamos de una determinada molécula, en este caso fármaco, tendremos que conocer la concentración de la molécula en fluido que eliminamos, compararla con la plasmática, multiplicarla por el volumen obtenido de ese fluido y finalmente relacionarlo con la unidad de tiempo deseada. Así obtendremos el aclaramiento de cualquier molécula, generalmente expresado como mL/min, ya que las unidades de la magnitud concentración se eliminan de numerador y denominador. $Cl_x = \frac{[x]_{\text{efluente}} \times \text{Volumen efluente}}{[x]_{\text{plasma}} \times \text{tiempo}}$ La mayoría de los fármacos se eliminan en mayor o menor medida mediante los tratamientos de depuración extracorpórea .

La clave es saber si esa eliminación es significativa o no. Dicho de otra forma, saber si para obtener el objetivo terapéutico debemos reponer esa eliminación extraordinaria o no. Los trabajos basados en farmacodinamia relacionada con TDE son escasos. Son más abundantes los trabajos que intentan filiar la farmacocinética de diferentes moléculas cuando se añade una nueva vía de eliminación de moléculas. **Por consenso se ha fijado que esta nueva vía de eliminación debe ser considerada como significativa cuando la eliminación mediante TDE suponga más del 25% del aclaramiento en condiciones normales.** Los limitantes principales para que ese aclaramiento se alcance son:

- 1.- El tamaño: la molécula debe ser inferior al punto de corte que supone el poro de las membranas (normalmente hasta 50.000 Daltons). Pocos son los fármacos que no cumplen este requisito.
- 2.- Fracción no unida a proteínas: es la única que atraviesa la membrana, ya que las proteínas no pasan el punto de corte, y por tanto la única que se puede eliminar. A mayor fracción libre, mayor posibilidad de aclaramiento extracorpóreo.

3.- Volumen de distribución: habla de la cantidad total de molécula presente en el organismo, por lo que a mayor volumen de distribución menor impacto.

4.- Aclaramiento residual: el aclaramiento extracorpóreo significa una nueva vía de limpieza. Su importancia será mayor cuando las otras vías sean de escasa importancia o estén anuladas.

5.- La relevancia final de estos principios se ve reflejada por **el concepto de fracción de aclaramiento (F CI)**, que relaciona lo que se produce mediante TDE con el aclaramiento en condiciones normales (CInormal)

$$F \text{ CI extracorpóreo} = \text{CI extracorpóreo} / \text{CI normal}$$

Si éste es superior al 25% se debe aplicar una compensación de la pérdida de la Molécula .El ideal es calcular la misma basada en niveles plasmáticos. Compensaremos la pérdida de niveles plasmáticos de fármaco, mediante el global de las vías de eliminación activas, con la fórmula: Dosis de X = $([X]_{\text{deseada}} - [X]_{\text{actual}}) \times \text{Volumen de distribución} \times \text{kg}$

Cuando los niveles de fármaco no están disponibles proponemos la siguiente metodología

con **Grado de Recomendación C:**

1a. Conocer el *sieving coefficient* de la molécula «x»
 $([x]_{\text{UF}})$

$$S = \frac{([x]_{\text{UF}})}{([x]_{\text{A}} + [x]_{\text{V}}) / 2}$$

1b. Si no conocemos el «s» podemos emplear la fracción alfa α de la literatura.

2. Calcular el aclaramiento extracorpóreo (CIEC) de la molécula
s x Volumen efluente

$$\text{CI EC} = \frac{\text{s} \times \text{Volumen efluente}}{\text{tiempo}} \quad (\text{mL}/\text{min})$$

3.- Conocer los datos de la literatura del C (CI CN) y el aclaramiento no renal (CI NR)

4. Calcular la fracción de aclaramiento actual (F CI Actual) en anuria

5. Ajustar la dosis normal a la fracción de aclaramiento actual.

$$D \text{ Actual} = \text{DCN} \times F \text{ CI Actual}$$

6. Decidir aumentar intervalo agrupando dosis según el tipo de fármaco aumentando un 25% la dosis final si la molécula no es tóxica.

Siempre que podamos debemos determinar los niveles plasmáticos del fármaco en cuestión .

ANEXO V TABLAS DOSIFICACIÓN FÁRMACOS /AJUSTE DE FÁRMACOS EN ALTO VOLUMEN

FIGURA 3

Sistemática de cálculo de dosis en TDE

Dosis según FCI con TCRR y FRA

$$D_{FRA-TCRR} = D_{Normal} \times \frac{Cl_R + Cl_{NR} + Cl_{TDE}}{Cl_{Normal}}$$

FCI_{FRA-TCRR}

F	CVVH	CVVHD ó CVVHDF
VANCO	1GR/48H	1GR/24H
LINEZOLID	600MGR/12H	600MGR/12H
DAPTOMICINA	4 ó 6 MGR/Kgr/48H	4 ó 6MGR/Kgr/48H

Tabla 5 Dosificacion AB para germen Gram positivos

F	PBC %	E	VD	VM	T /Concen tracion	Mgr/L	CVVH	CWHD ó CVHDF
Imipe nem	20	Ren	0,23	1	t	4	250m gr/6h ó 500m gr/8h	Igual + 500m gr/6h si MIC> 4
Mero penem	2	Ren	0,25	1	t	4	1gr/12 h	1gr/12 h

Tabla 6 Dosificacion y Farmacocinética Carbapenems

F	PBC %	E	VD	VM	Bact (t ó conc)	Mgr/L	CVWH	CVWH D ó CVWH DF
Piperacilina	16	Ren	0,18	1	t	16	2,25 Gr/6 h	2,25-3,375 Gr/6 h
Tazobactam	20-23	Ren	0,18-0,33	1		4		

Tabla 7 Farmacocinética y Dosificación Piperacilina-tazobactam

F	PBC%	VD	VM	T ó conc	Mgr/l	CVWH	CVVHD ó HDF	E
Cefotaxima	27-38	0,150, 55	1	t	8	1gr/12 h	2gr/12 h	Ren
Ceftriaxona	90	0,15	8	t	8	2Gr/12-24h	igual	Hep
Ceftazidima	21	0,23	1,6	t	8	1-2Gr/12 h	2Gr/12 h	Ren
Cefepime	16	0,25	2,1	t	8	1Gr/12 h	2gr/12 h	Ren

Tabla 8 Dosificación y Farmacocinética Cefalosporinas

AMINOGLUCÓSIDOS-BGRAM(-)

AMINOGLUCÓSIDOS	DOSIS DE CARGA	DOSIS MTO
GENTAMICINA	3MGR/KGR	2MGR/KGR/24-48H
TOBRAMICINA	3MGR/KGR	2MGR/KGR/24-48H
AMIKACINA	10MGR/KGR	7,5MGR/KGR/24-48H

Tabla 9 Dosificación de los Aminoglucósidos

F	PBC %	E	VD	VM	T Ó CON	MGR/L	CVVH	CVVH D Ó HDF
Flu-conazol	12	Ren	0,65	30	t	8-16	200-400mg r/24h	400-800mg r/24h
Itrac	99	Hep	10	21	t	0,125-0,25		
Voric po	58	Hep	4,6	12	t	0,5	4mgr/kgr/12 h	4mgr/kgr/12 h

Tabla 10 Características Farmacocinéticas y Dosis de los Azoles

ANFOTERICINA LIPOSOMAL

F	CVH	CVHD Ó CVHDF
ANFB-L	3 a 5MGR/KGR/24H	3 a 5mgr/kgr/24h

Tabla 11 Dosificacion Anfotericina B Liposomal

F	PBC %	VD	VM	E	T Ó CON	MGR/ L	CVH	CVH D Ó CVH DF
Cipro- floxaci no	40	1,8	4,1	Ren	con	1	200m gr/12 h	200- 400m gr/12 h

Tabla 12 Características Farmacocinéticas y Dosis de Ciprofloxacino

F	PBC %	E	VD	VM	T Ó CON	MGR/ ML	CVVH	CVHD Ó CVHDF
Levo	24-38	Ren	1,09	7-8	con	2	250m gr/24 h	250m gr/24 h

Tabla 13 Farmacocinética y dosis de Levofloxacino

ACICLOVIR

F	PBC %	E	VD	VM	T Ó CON	MGR /L	CVVH	CVHD Ó HDF
ACI-CLOVIR	15	REN	0,6	2-4	T		5 A 7,5M GR/K GR/2 4H	5 A 7,5 MGR/ KGR/ 24H

Tabla 14 Características Farmacocinéticas y dosificación de Aciclovir

TCDE –ANTIFÚNGICOS-POSOLOGÍA

TCDE	FUNCRENAL NO ALTERADA	IHD	CVVH	CVVHD	CVVHDF
FLUCONAZOL	400 MGR/D	400 MGR/D	800 MGR/D	800 MGR/D	800 MGR/D
VORICONAZOL	4 MGR/KGR/12 H IV	200 MGR PO/12H	200 MGR/PO /12 H	200 MGR/PO/12H	200 MGR/PO/12H
CASPOFUNGINA	50 MGR/D	50 MGR/D	50 MGR/D	50 MGR/D	50 MGR/D
MICAFUNGINA	100 MGR/D	100 MGR/D	100 MGR/D	100 MGR/D	100 MGR/D
ANIDULOFUNGINA	100 MGR/D	100 MGR/D	100 MGR/D	100 MGR/D	100 MGR/D
AMBISOME	3-5 MGR/KGR/D	3-5 MGR/KGR/D	3-5 MGR/KGR/D	3-5 MGR/KGR/D	3-5 MGR/KGR/D

Tabla 15 de Dosificación de Equinocandinas

DOSIS COTEJADAS CON LIBRO MENSA DE ENFERMEDADES INFECCIOSAS PARA DOSIS DE TRATAMIENTO DE HFVVC DE 2,5 L/H Y DE HDFVVC DE 2 a 2,5L/H . CLINICAL INFECTIOUS DISEASE , 2005

ANEXO VI : CONSENTIMIENTO INFORMADO

“LA REANIMACIÓN PRECOZ (24 H) ,CON ESPECIAL ÉNFASIS EN LAS TCRR DE ALTO VOLUMEN , DISMINUYE LA MORTALIDAD EN EL PACIENTE SÉPTICO MUY GRAVE “

Hospital Universitario Virgen de la Victoria

Formulario de consentimiento informado para el familiar

o representante del paciente

POR FAVOR TILDAR LAS CASILLAS

1. Confirmo que he leído y entendido la página de información, sobre el estudio arriba referido y he tenido la oportunidad de realizar preguntas.

2. Entiendo que la participación es voluntaria y que soy libre de abandonar el estudio en cualquier momento, sin dar ninguna explicación, y sin que el cuidado médico y derechos legales se vean afectados.



3. Entiendo que la historia clínica puede ser observada, en relación a la participación en el estudio	
---	--

4. Acepto participar en el estudio arriba mencionado.	
---	--

<p><input type="radio"/> Si deseo estar informado del resultado obtenido en el estudio HFVVC DE ALTO VOLUMEN en el Paciente Séptico .</p> <p><input type="radio"/> No deseo estar informado del resultado obtenido en dicho estudio .</p>

Nombre del paciente:

Nombre del familiar o representante	Fecha	Firma
Nombre de la persona que solicita el consentimiento (si es diferente del investigador)	Fecha	Firma
Investigador	Fecha	Firma

ANEXO VII : NUESTRO PROTOCOLO

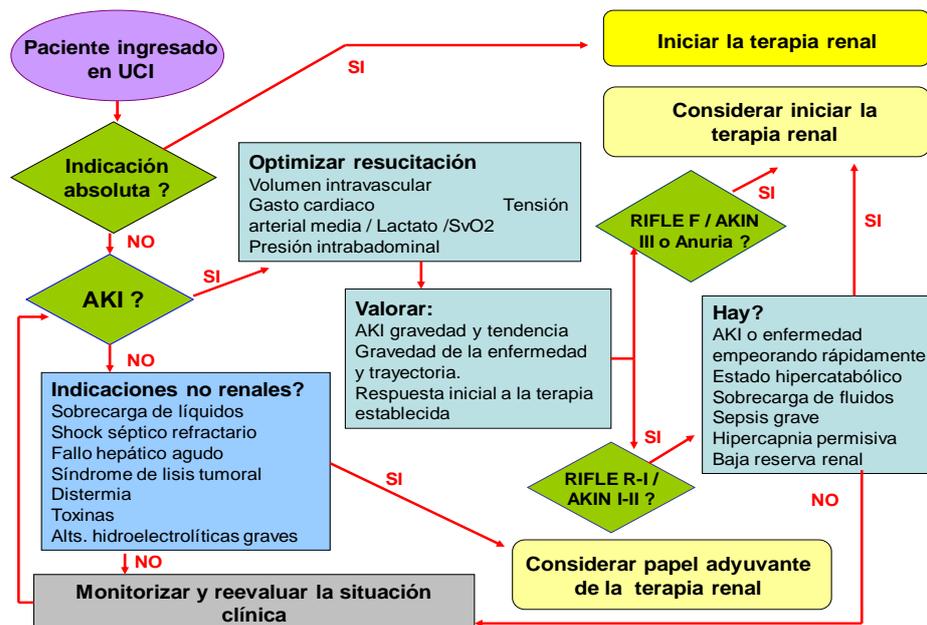


FIGURA 4

ANEXO VIII : SCORES DE GRAVEDAD

TABLA CODIFICACIÓN VARIABLES PARA ÍNDICE SOFA

VARIABLE	0	1	2	3	4
PAO2/FIO2	>400	<400	<300	<200 + SOP RESP	<100
PLAQUETAS	>150000	<150000	<100000	<50000	<20000
BILIRRUBINA	<1,2	1,2-1,9	2-5,9	6-11,9	>12
HIPOTENSION	NO	TAM<70 MMHG	DOPA Ó DOBUT < 5	DOPA Ó DOBUT >5 NA <0,1	DOPA Ó DOBUT >15 Na>0,1
ECG	15	13-14	10-12	6-9	<6
CR Ó DIURESIS	<1,2	1,2-1,9	2-3,4	3,5-4,9 Ó < 500 ML/D	>5 Ó <200ML/D

TABLA 16

ANEXO IX : MATERIAL Y MÉTODOS . CARACTERISTICAS DEL PROCESO DE HEMOFILTRACIÓN . DESCRIPCIÓN DEL CIRCUITO , PRESIONES , ALARMAS , PROGRAMACIÓN Y HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS , SISTEMAS DE ANTICOAGULACIÓN

ANEXO IX MATERIAL Y METODO DE TCDE FIGURA 5 DESCRIPCIÓN DEL CIRCUITO



DESCRIPCIÓN DEL CIRCUITO

-Línea arterial del circuito hemático, más correctamente llamada **aferente**. Esta línea, previa a su entrada en la bomba de sangre, debe tener un sistema de medición de presión: **presión arterial**. En esa localización, prebomba, se puede ubicar una **entrada de fluidoterapia** para ocasionales recuperaciones rápidas de volemia y/o lavado del circuito hemático. A la salida de la bomba de sangre la línea arterial debe tener un acceso para conectar la **anticoagulación** y otro acceso para conectar la posible **reposición prefiltro**. La línea arterial finaliza con una conexión estándar al polo arterial o aferente del filtro, habitualmente roja.

- **Filtro**. Debe estar compuesto por membranas biocompatibles, de alta permeabilidad, baja resistencia e, idealmente, con capacidad de adsorción de sustancias que se deseen depurar.

- **Línea venosa** del circuito hemático, más correctamente llamada **eferente**. Esta línea presenta una conexión estándar al polo venoso o eferente del filtro, habitualmente azul. Posteriormente puede presentar una cámara de expansión, que desarrolla una triple función: por un lado funcionaría como cámara atrapaburbuja, por otro debe disponer de una salida para conectar a un sensor de presión (presión venosa) y una entrada a la cámara para una posible reposición de líquidos (reposición postfiltro). Esta línea finaliza con una conexión para la luz venosa del catéter intravascular.

-**Línea de ultrafiltrado**, más correctamente llamada de **efluente** ya que puede contener además del ultrafiltrado el líquido de diálisis. Esta línea se debe colocar en el orificio lateral de salida próximo al polo arterial del filtro si se está realizando técnica con diálisis, o en el orificio de salida próximo al polo venoso del filtro, si se

está realizando técnica sin diálisis. Debe presentar un sistema para sensor de presión (**presión de ultrafiltrado o de efluente**) y una cámara o segmento destinado a un **detector de pérdidas hemáticas**.

- **Línea de reposición**. Se inicia con un sistema de conexión al líquido de reposición seleccionado por el clínico. Este sistema puede ser de acceso múltiple para conectar más de una bolsa de líquido de reposición. Tras introducir la línea en la **bomba de reposición**, como hemos comentado, su control será gravimétrico o volumétrico según el tipo de máquina que empleemos. Esta línea debe pasar por un **calentador**, finalizando en el acceso de reposición seleccionado, bien en la línea arterial (reposición prefiltro o **predilución**) o en la venosa (reposición postfiltro o **posdilución**).

-**Máquina de TCDE** :

Debe disponer de **CINCO BOMBAS** para:

1. **Sangre**
2. **Efluente (ultrafiltrado ± dializador)**
3. **Líquido de Reposición**
4. **Líquido de Diálisis**
5. **Anticoagulante**.

-**Sensores de presión (cuatro)**:

1. Arterial
2. **Prefiltro**
3. **Postfiltro o de retorno**
4. **Efluente**.

Dentro de **alarmas del circuito hemático** distinguimos:

- Alarma de presión arterial.
- Alarma de puerta de bomba de sangre abierta.
- Alarma de presión prefiltro.
- Alarma de presión venosa.
- Alarma de presión transmembrana.
- Alarma de detección de aire, en la línea venosa.
- Alarma de detección de fugas hemáticas, por rotura de capilares.

Otras alarmas son:

- Alarmas de detección de puertas de bombas abiertas.
- Alarmas de los circuitos de sustitución y de diálisis.
- Alarmas relacionadas con el circuito de anticoagulación.
- Alarmas relacionadas con el suministro de red .

FIGURA 6 MONITORES DE TCDE DE NUESTRO SERVICIO



MONITORIZACIÓN

- 1.- Presiones arteriales y situación general del paciente .
- 2.- Presiones en circuito de la sangre :
 - a.- Presión arterial en el sistema (entre el paciente y la bomba extractora) : si es mas negativa que -200 , indica dificultad en la extracción de sangre del paciente.
 - b.- Presión Prefiltro (entre bomba extractora y filtro) : sube al subir el flujo de sangre ó las resistencias en el filtro .
 - c.- Presión postfiltro ó venosa (entre filtro y paciente) : sube al subir la resistencia en el atrapaburbujas ó en la devolución de sangre al paciente .
- 3.- Presión del Efluente : no debe ser negativa .
- 4.- PTM (PRESIÓN TRANSMEMBRANA) : aúna las tres anteriores . Si es superior a 200 mm de Hg y la venosa es baja INDICA COAGULACIÓN DEL FILTRO INMINENTE .

$$PTM = P_{Pref} + P_{Postf} - P_{EFluente} / 2$$

ANALÍTICA

Cada 6-8 horas durante las primeras 24 horas , con especial atención al fósforo , magnesio y potasio en los TRATAMIENTOS DE ALTO VOLUMEN (DOSIS AL MENOS DE 35 ML/KGR/H) SALVO CAMBIOS EN LA SITUACIÓN CLÍNICA QUE MARQUEN OTRA COSA . SI EL PACIENTE SE ENCUENTRA ESTABLE , DETERMINACIÓN ANALÍTICA CADA 12 HORAS .

PROGRAMACIÓN

- 1.- Utilizar Catéteres de 13,5 FRENCH (NIÁGARA) QUE NO ESTÁN MULTIPERFORADOS VENA FEMORAL > VENA YUGULAR > VENA SUBCLAVIA (Obviarla en pacientes con Insuficiencia Renal Crónica debido a la estenosis) .
- 2.- Analizar las características del filtro que queremos utilizar y según para que tipo de Tratamiento (AN69 , HF-19 , ...) . En nuestro caso utilizamos HF19 de 2 m2 . Por lo general deberían ser superiores a 1 m2 , con especial relevancia para tratamientos convectivos (el presente estudio)
- 3.- La dosis habitual en el paciente crítico en SDMO debe ser al menos de 35 ML/KGR/H (Ronco y cols 20)
- 4.- La Fracción de Filtración depende fundamentalmente de la VELOCIDAD DE LA SANGRE Y DEL ULTRAFILTRADO . Garantizar una técnica aséptica y adecuada que nos permita flujos altos en nuestro catéter (PRUEBA DE PRESIONES INICIAL CON AUMENTO PROGRESIVO DE FLUJO SANGUÍNEO) . QS al menos de 180-200 ml/min

$$FF = Q_{UF} / Q_S (1 - HTO/100) + Q_R$$

SE RECOMIENDA TRABAJAR EN SDMO CON FRACCIONES DE FILTRACIÓN INFERIORES AL 20-25%

LA REPOSICIÓN EN PREFILTRO DISMINUYE LA FF , AUNQUE DISMINUYE LA EFICACIA DE ACLARAMIENTO DEL TRATAMIENTO CONVECTIVO .

LA REPOSICIÓN HABITUAL EN SDMO Y PACIENTE SÉPTICO SE REALIZARÁ CON BICARBONATO en estadios iniciales y siempre que el paciente persista acidótico .

LA REPOSICIÓN CON LACTATO ESTÁ CONTRAINDICADA EN PACIENTE CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA SEVERA Y ACIDOSIS LÁCTICA .

5.- La anticoagulación se llevará a cabo con Heparina Sódica (500UI/h) (5-10 UI/Kgr/peso) (2ml/h de la dilución) ; modificando la dosis inicial hasta conseguir un TTPA 1,5 veces el control .

INDICACIONES PARA LA UTILIZACIÓN DE FLOLAN :

- 1.- Alto riesgo Hemorrágico .
- 2.- En pacientes con Trombocitopenia : recuento plaquetario inferior a 50000 .
- 3.- Hipercoagulabilidad (consumo superior a 2 filtros al día) , matizable en las primeras 24 horas del SDMO de origen séptico .
- 4.- Cuando la Heparina está contraindicada .

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN

Reconstituir el polvo liofilizado (500 microgramos) en 50 ml de solución tampón (CLNA con Glicina) que suministra el fabricante . A continuación esos 50 ml + 200 ml de suero salino constituyen la solución definitiva (la concentración resultante es de 2000 mgr/ml ó lo que es lo mismo 2 microgramos/ml) .La solución reconstituida tiene viabilidad para 12 horas . Debe estar protegida de la luz.

a.- Iniciar la perfusión 10-20 minutos después de haber conectado al paciente al circuito extracorpóreo .

b.- Infundir directamente en el circuito prefiltro .

c.- Iniciar la infusión 1-2 ngr/Kgr/min , aumentando en 1 ngr/kgr/min cada 5-10 minutos hasta alcanzar la **dosis de mantenimiento recomendada : 4-5 ngr/Kgr/min.**

d.- Contrarrestar las caídas leves de tensión arterial mediante la modificación del ritmo de infusión ó la infusión de líquidos , utilizando bicarbonato como tampón y/ó incrementando la dosis de drogas vasoactivas .

EXISTEN ESTUDIOS QUE DEMUESTRAN QUE ESTE FÁRMACO PROLONGA LA VIDA MEDIA DEL FILTRO (SUPERIOR A LAS 24-36 HORAS)

Dosis (ngr/Kgr/min)	60 Kgr	65 Kgr	70 Kgr	75 Kgr	80 Kgr	90 Kgr
1	1,8	1,95	2,1	2,25	2,4	2,7
2	3,6	3,9	4,2	4,5	4,8	5,4
3	5,4	5,85	6,3	6,75	7,2	8,1
4	7,2	7,8	8,4	9	9,6	10,8
5	9	9,75	10,5	11,25	12	13,5
6	10,8	11,7	12,6	13,5	14,4	16,2
7	12,6	13,65	14,7	15,75	16,8	18,9
8	14,4	15,6	16,8	18	19,2	21,6
9	16,2	17,55	18,9	20,25	21,6	24,3
10	18	19,5	21	22,5	24	27

TABLA 17 DOSIFICACIÓN FLOLAN

	Filtro N°	QS	PART	PPREF	PV	PEFL	PTM	QR	QD	EXTRACC
08:00										
10:00										
12:00										
14:00										
16:00										
18:00										
20:00										
22:00										
00:00										
02:00										
04:00										
06:00										

+TABLA 18 GRAFICA DE RECOGIDA DE DATOS Y MONITORIZACIÓN

MOTIVO CAMBIO DE FILTRO :

- 1.- POR PROTOCOLO (primeras 48 horas se cambia cada 12 horas)
- 2.- POR COAGULACIÓN DEL SISTEMA .
- 3.- INTERRUPCIÓN TEMPORAL DE LA TÉCNICA / PRUEBAS DIAGNÓSTICAS DE IMAGEN (Tras las mismas se incrementará la dosis en un 25%)
- 4.- PROBLEMAS CON EL ACCESO VASCULAR .
- 5.- FIN DE LA TÉCNICA .