



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Grado en Medicina
Curso Académico 2019-2020

TÉCNICAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL CONTINUA Y PACIENTE CRÍTICO

**Continuous renal replacement therapy and critical
patient**

Autor: Daniel Ortiz del Olmo

Tutor/a: Dra María Beatriz Virgós/ Dr Agustín Nebra

ÍNDICE

INDICE	1
RESUMEN	3
INTRODUCCIÓN	
• Justificación	4
• Preguntas de investigación	4
• Pertinencia	5
• Objetivos	5
MARCO TEÓRICO	
• Definición de lesión renal aguda	6
• Tipos de fracaso renal agudo	6
• SRIS y SEPSIS	6
• Estadificación de la IRA	7
• Definición de TCRR	8
• Principios físicos en la TCRR	8
• Indicaciones de TCRR	10
• Modalidades de TCRR	11
• Acceso venoso	13
• Sistema dializador/membrana	14
• Líquidos de reposición/diálisis	16
MATERIAL Y MÉTODOS	18

DISCUSIÓN

- Clotting/Clogging _____ 23
- Optimización de la TCRR en el paciente séptico _____ 24
- Modalidad de elección _____ 25
- Tratamiento coadyuvante TCRR _____ 26
- Indicadores a nivel plasmático en la TCRR _____ 29
- Nuevos indicadores en TCRR _____ 30

CONCLUSIONES _____ 32**BIBLIOGRAFÍA _____ 33****ANEXOS**

- ANEXO 1 - Listado Tablas _____ 35
- ANEXO 2 - Listado Figuras _____ 36
- ANEXO 3 – Acrónimos _____ 37
- ANEXO 4 – Otros _____ 38

RESUMEN

El desarrollo de insuficiencia renal aguda (**IRA**) en el transcurso de una sepsis grave, independientemente del foco de la misma, se asocia a un incremento en la tasa de mortalidad (70-80% en el paciente ingresado en Cuidados Intensivos). El uso adecuado de la Terapia Continua de Reemplazo Renal (**TCRR**) permite reducir la concentración de mediadores inflamatorios, reduciendo así la necesidad de fármacos vasoactivos y los días de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (**UCI**).

Development of acute kidney failure (ARF) in the course of severe sepsis, regardless of its focus, is associated with an increase in mortality rate (70-80% in the patient admitted to Intensive Care). The correct use of Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) allows reducing the concentration of inflammatory mediators, reducing the need for vasoactive drugs and days of admission to the Intensive Care Unit (ICU).

PALABRAS CLAVE

Insuficiencia Renal Aguda, Terapia Continua de Reemplazo Renal, sepsis , mediadores inflamatorios

Acute kidney failure, Continuous Renal Replacement Therapy, Sepsis, Inflammatory mediators,

INTRODUCCIÓN

JUSTIFICACIÓN

El estudio multicéntrico FRAMI, realizado en un total de 43 UCI españolas, demostró que la aparición de IRA en el paciente crítico se asocia de forma independiente a una mortalidad superior (OR 2,51).

En relación con la activación de diversos fenómenos inflamatorios, en los cuadros de sepsis grave y shock séptico, la TCRR empleada de una forma óptima, permite a priori, eliminar factores pro-inflamatorios liberados durante el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (**SRIS**) de origen bacteriano, mejorando la morbimortalidad de este tipo de paciente.

PREGUNTAS DE INVESTIGACIÓN

En la presente revisión bibliográfica se plantean dos preguntas de investigación: ¿qué parámetros dentro de la programación la TCRR permiten alargar la vida útil de los sistemas en el paciente séptico ingresado en UCI? y, ¿en qué grado los mecanismos de convección/ultrafiltración, difusión y adsorción permiten mejorar la hemodinámica y reducir la morbimortalidad del paciente séptico sometido a TCRR?

PERTINENCIA

La reducción de las resistencias vasculares sistémicas, con la consecuente disminución del volumen sistólico y la presión de perfusión tisular, provocan en los pacientes sépticos una IRA que empeora su pronóstico en términos de morbimortalidad.

Dicha cascada se ve perpetuada por los diferentes mediadores proinflamatorios liberados en desarrollo del SRIS que provocan los cuadros sépticos.

Además, la indicación de las TCRR permite en el paciente séptico eliminar tanto los productos nitrogenados de deshecho a través de la difusión, como el agua libre producto de la sobrehidratación llevada a cabo en las primeras horas de tratamiento mediante la convección/ultrafiltración, y ejercer una acción inmunomoduladora sobre los mediadores inflamatorios, a través de los mecanismos de convección/ultrafiltración, y adsorción.

Por todo lo expuesto hasta el momento es importante realizar una revisión bibliográfica en la que se analicen formas de optimizar dicha terapia, para además responder las preguntas de investigación.

OBJETIVOS

- Describir los parámetros de programación y medidas terapéuticas que permiten mejorar la hemodinámica en el paciente séptico sometido a TCRR
- Describir las implicaciones que tiene el uso de TCRR en el paciente séptico, y valorar la influencia que tiene la eliminación de factores pro-inflamatorios en el pronóstico vital de este tipo de pacientes.
- Valorar la utilización de terapias mixtas en pacientes sépticos con IRA refractario.

MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN DE LESIÓN RENAL AGUDA Y FRACASO RENAL AGUDO⁽¹⁾⁽²⁾

Se define lesión renal aguda (**LRA**) como el descenso brusco de la función renal, incluyendo el fracaso renal agudo (**FRA**), pero no limitándose exclusivamente al mismo.

El FRA, según las guías KDIGO, se define como un filtrado glomerular inferior a 15 ml/min/1,73 m² de superficie corporal y/o la necesidad de instaurar TCRR.

TIPOS DE FRACASO RENAL AGUDO

Clásicamente el FRA se ha clasificado atendiendo al lugar donde se produce la alteración. De esta manera, se ha considerado como pre-renal cuando la alteración se produce en el aporte sanguíneo al órgano, renal cuando la alteración se encuentra en el parénquima renal, y post-renal cuando existe obstrucción a la salida de la orina en cualquier punto de las vías urinarias.

SRIS Y SEPSIS

Se define **SRIS** como la respuesta inflamatoria generalizada de origen infeccioso, isquémico, o traumático, en el que se producen dos o más de los siguientes signos:

- Temperatura superior a 38°C o inferior a 36°C
- Frecuencia cardiaca > 90 lpm
- Frecuencia respiratoria > 20 rpm o PaCO₂ < 32 mmHg
- Recuento leucocitario superior a 12000 o inferior a 4000 leucocitos/mm³ con al menos el 10% de formas inmaduras

Se define sepsis como aquel SRIS cuya etiología es una infección microbiana (bacterias, virus, hongos, protozoos), y sepsis grave a aquella sepsis con disfunción de uno o más órganos o sistemas con signos de hipoperfusión e hipotensión.

En 2007 Eliseo et al ⁽¹⁾⁽²⁾ llevaron a cabo un estudio multicéntrico el que se puso de manifiesto que el shock séptico es el factor que más contribuye en el desarrollo de una insuficiencia renal aguda. Estudios posteriores corroboran este hallazgo, establecen un origen multifactorial y defienden que, aunque en el shock séptico puede existir un aumento transitorio del gasto cardiaco, se produce un descenso marcado de las resistencias vasculares periféricas, con una vasoconstricción renal significativa.

Otras causas implicadas en el desarrollo de insuficiencia renal aguda en el paciente crítico son la hipoperfusión/isquemia, depleción de volumen extracelular, disfunción severa de la contractilidad cardiaca fracción de eyección del ventrículo izquierdo (**FEVI**), pancreatitis, toxicidad inducida por fármacos o presencia de un politraumatismo, entre otros.

ESTADIFICACIÓN DE LA IRA

Con independencia de la etiología del IRA, la forma más aceptada de clasificarla es la estratificación desarrollada por el grupo Acute Dialysis Quality Initiative (**ADQI**), el sistema RIFLE ⁽¹⁾.

El sistema RIFLE considera el IRA como un proceso que evoluciona en el tiempo y atraviesa, si no se revierte la situación, 5 etapas (R-Risk / I-Injury / F-Failure / L-Lost / E-End). Los parámetros que se emplean dentro de este sistema para valorar el grado de IRA son el Filtrado Glomerular, la Creatinina y la diuresis. Es necesario señalar que los tres primeros RISK/INJURY/FAILURE poseen una alta sensibilidad y baja especificidad, mientras que los dos últimos LOST-END tienen una alta especificidad.

Otra clasificación empleada en el paciente crítico para cuantificar el grado de IRA es la escala Acute Kidney Injury (**AKIN**). Las variables que se tienen en cuenta en esta escala son la creatinina y el diuresis horaria, clasificando a los pacientes en tres categorías diferentes (I,II y III)

ESTADIO	CREATININA (mg/dl)	DIURESIS (ml/Kg/h)	COMENTARIO
I	Cr x 1,5 o Cr > 0,3	< 0,5 durante 6 h	Disfunción renal
II	Cr x 2	< 0,5 durante 12 h	Disfunción renal
III	Cr x 3 o Cr > 4 con aumento > 0,5	< 0,3 durante 24 h o anuria 12 h	Probable insuficiencia

TABLA 1 Escala AKIN

Cr : Creatinina; dl: decilitro; ml: Mililitro; h: hora

DEFINICIÓN DE TCRR ⁽¹⁾⁽²⁾

Según la Conferencia Internacional de San Diego (1995), se entienden por TCRR todas aquellas técnicas extracorpóreas que suplen el filtrado glomerular, durante un periodo de tiempo y que son empleadas las 24 horas del día. Las TCRR no reemplazan la función endocrina, metabólica ni tubular del riñón.

PRINCIPIOS FÍSICOS EN LA TCRR ⁽²⁾

DIFUSIÓN: Consiste en el paso de solutos de forma pasiva a través de una membrana semipermeable, desde una solución de mayor concentración a otra de menor concentración sin paso de solvente (gradiente de concentraciones). Siendo ésta la base física de la diálisis.

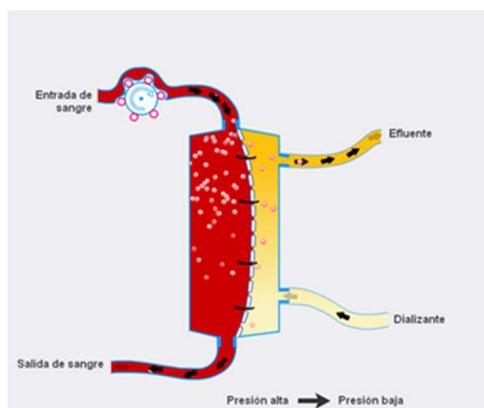


Figura 1 Difusión

CONVECCIÓN: Consiste en el paso de agua plasmática al otro lado de una membrana semipermeable debido a un gradiente de presión. Siendo ésta la base física de las técnicas de ultrafiltración.

La ultrafiltración dependerá de: permeabilidad de la membrana al agua (coeficiente de ultrafiltración), el gradiente de presión entre el compartimento sanguíneo y el compartimento del dializado (presión transmembrana) y del área de membrana disponible para la ultrafiltración.

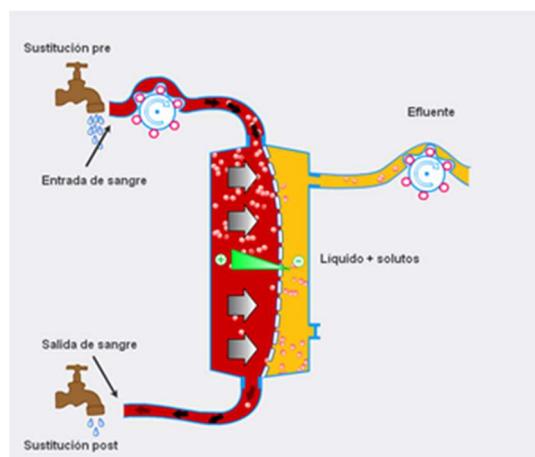


Figura 2 Ultrafiltración

ADSORCIÓN: Consiste en el atrapamiento de moléculas en el interior de la estructura de la membrana. Es una característica intrínseca de las membranas empleadas en la TCR y varía en función del tipo de molécula, de su carga eléctrica, y de las características de la membrana.

RETROFILTRACIÓN. El empleo de un flujo elevado en el líquido de diálisis con membranas altamente eficientes, logra una extracción elevada de solutos y líquidos en la zona más proximal del filtro, con lo que en el lado de la membrana correspondiente a la sangre se genera un gradiente osmótico inverso a medida que la sangre progresa hacia las zonas más distales del filtro. Esto implica que la sangre en la zona distal del filtro está tan “concentrada”, con una proporción más alta de solutos que la del propio líquido de diálisis que circula muy rápido, que es capaz de arrastrar nuevamente hacia el compartimento sanguíneo moléculas de agua. En casos extremos, se puede incluso lograr un balance equilibrado que hace innecesario el empleo de líquido de reposición.

INDICACIONES DE TCRR

En relación con las indicaciones de TCRR (en cualquiera de sus modalidades) se debe señalar que los parámetros bioquímicos relacionados con la retención de productos nitrogenados (Urea, Creatinina) son peores indicadores que el grado de volemia, la retención de fluidos, la resistencia a diuréticos, o la preservación de la estabilidad hemodinámica.

También se debe señalar que indicadores de toxicidad urémica tales como la pericarditis o la acidosis metabólica, no sólo son indicadores de menor calidad que los expuestos anteriormente, sino que se dan en fases muy avanzadas de la enfermedad.

INDICACIONES ABSOLUTAS
Hipercaliemia refractaria
Acidosis metabólica grave refractaria
Edema pulmonar refractario secundario a sobrecarga hídrica. Ausencia respuesta a diuréticos
Síntomas o complicaciones atribuibles a uremia
Sobredosis/toxicidad de droga/tóxina dializable
INDICACIONES RELATIVAS
Reserva fisiológica limitada ante AKI
Disfunción avanzada de órganos exacerbada por sobrecarga hídrica
Sobrecarga de solutos anticipada (sd de lisis tumoral, hemolisis) intravascular, rabdomiolisis
CONTRAINDICACIONES
Paciente paliativo
Alta probabilidad de no recuperación de función renal en pacientes NO candidatos a diálisis
TABLA 2 Indicaciones / Contraindicaciones TCRR
AKI : Acute Kidney Injurie / Sd : Síndrome

En relación al momento preciso para comenzar y para finalizar la TCRR así como la modalidad de más adecuada en el paciente séptico sigue sin existir consenso. Son necesarios estudios randomizados con un tamaño muestra mayor para sentar un grado de evidencia mayor.

MODALIDADES DE TCRR

En la tabla que se muestra a continuación se recogen todas las modalidades de TCRR disponibles en la actualidad.

ACRÓNIMO	SIGNIFICADO
SCUF	Ultrafiltración lenta continua
HFVVC	Hemofiltración venovenosa continua
HDVVC	Hemodiálisis venovenosa continua
HDFVVC	Hemodiafiltración venovenosa continua
CHFD	Diálisis continua de alto flujo
SLEDD	Diálisis diaria lenta y de baja eficiencia
HVHF	Hemofiltración continua de alto volumen
PHVHF	Hemofiltración continua de alto volumen pulsada

TABLA 3 Modalidades técnicas TCRR

A continuación se describen las modalidades de TCRR más comunes empleadas en la práctica clínica habitual.

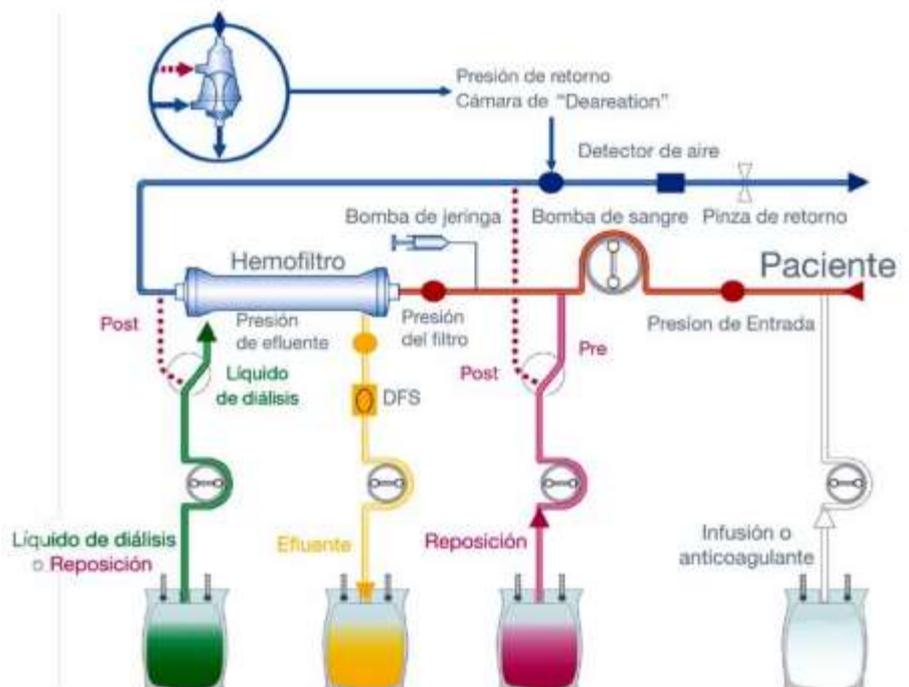


Figura 3 – Esquema general TCRR

HEMODIÁLISIS VENOVENOSA CONTINUA (HDVVC). Los solutos son eliminados por difusión. Este fenómeno se consigue poniendo en contacto la sangre con un líquido dializante a través de una membrana semipermeable.

Los productos a eliminar pasan del compartimento donde se encuentran a mayor concentración (sangre), al compartimento de menor concentración (líquido de diálisis). Posteriormente el líquido de diálisis se elimina.

Las moléculas que se eliminan a través del mecanismo de diálisis de forma más efectiva son aquellas con un peso molecular inferior a 500 Dalton. La tasa de eliminación de solutos en esta modalidad depende de los siguientes factores: peso molecular del soluto, flujo de sangre, composición del líquido de diálisis, y la duración de la misma.

HEMOFILTRACIÓN VENOVENOSA CONTINUA (HFVVC). Los solutos y parte de la fracción líquida de la sangre, son eliminados mediante el principio físico de convección. Se impulsa la sangre con una bomba peristáltica contra una membrana permeable con una dimensión de poro adecuada. En esta modalidad de TCRR es necesario reponer un porcentaje del líquido perdido, que será mayor o menor en función de la eliminación de líquidos que deseemos realizar.

Las moléculas que se eliminan a través del mecanismo de convección son aquellas con un peso molecular bajo/medio, no superando en ningún caso los 40.000 Dalton. La tasa de eliminación de solutos y líquido en esta modalidad de TCRR dependen de varios factores: Gradiente de presión transmembrana, permeabilidad acuosa y superficie de la membrana empleada.

HEMODIAFILTRACIÓN VENOVENOSA CONTINUA (HDFVVC). Combina los fenómenos de diálisis (para la eliminación de solutos de bajo peso molecular nocivos para el organismo), con la ultrafiltración/convección, para eliminar una proporción determinada de líquido.

MODALIDAD	PRINCIPIO FÍSICO	GRADIENTE	DEPURA	LÍQUIDO
HDVVC	Dialisis	Concentración	Solutos	Dializante
HFVVC	Convección	Presiones	Líquido	Reposición
HDFVVC	Dialisis/Convección	Ambos	Ambos	Ambos

TABLA 4 Modalidades técnicas TCRR (II)

HDVVC : Hemodialisis venovenosa continua/ HFVV: Hemofiltración venovenosa continua/ HDFVVC: Hemodiafiltración venovenosa continua

En las TCRR en las que es necesario reponer parcialmente el líquido extraído (Hemofiltración venovenosa continua y Hemodiafiltración venovenosa continua), existen dos formas de realizar dicha reposición:

MODALIDAD PRE-FILTRO. El líquido de reposición, con la concentración de solutos que nosotros deseamos, entra en el circuito antes de llegar al filtro.

Esta modalidad permite flujos de sangre más lentos con un menor riesgo de coagulación intracircuito a costa de reducir la efectividad del proceso de depuración (bien sea a través de convección o convección/diálisis)

MODALIDAD POST-FILTRO. El líquido de reposición, con la concentración de solutos que nosotros deseamos, entra en el circuito una vez superado el filtro del sistema. Esta modalidad exige flujos de sangre más elevados que el pre-filtro, lo que a su vez condiciona un mayor riesgo de coagular el circuito y exige una mayor estabilidad hemodinámica del paciente. Se consigue una mayor eficiencia de la técnica al obtener un ultrafiltrado y/o una diálisis sobre sangre sin diluir por el líquido de reposición.

ACCESO VENOSO

En todas las modalidades técnicas de TCRR descritas en el apartado anterior, la extracción y la devolución de la sangre se realiza a través de un catéter con un calibre de 14 F y dos luces, habitualmente dispuestas en "cañón de escopeta" (extracción - rojo / devolución - azul) a través de una vena de gran calibre.

Los accesos venosos de elección para realizar la técnica son: la vena yugular interna derecha (con el inconveniente de ser más incómodo para el paciente consciente, y el mayor riesgo de complicaciones en la técnica del acceso vascular) y las venas femorales mediante la inserción de un catéter de 20-25 cm, para asegurar la llegada hasta la vena cava inferior (aun cuando se incrementa sensiblemente el riesgo de infección en el punto de punción).

SISTEMA DIALIZADOR / MEMBRANA

El sistema dializador está compuesta por una carcasa y una membrana semipermeable que separa dos compartimentos bien diferenciados (sangre y líquido de diálisis). Atendiendo a su forma el sistema dializador del TCRR puede ser plano o capilar, siendo este último el más empleado en la actualidad.

La membrana semipermeable es el elemento fundamental en todo dispositivo de TCRR, en la siguiente tabla se describen las propiedades que definen dicha membrana.

Composición química	Celulosa	Biocompatibilidad	Alta
	Celulosa modificada		Media
	Sintéticas		Baja
Flujo	Alto flujo	Permeabilidad (Solut)	Alto
	Bajo flujo		Medio
Permeabilidad (H₂O)	Alto		Bajo
	Medio		
	Bajo		

TABLA 5 Propiedades membrana TCRR

Atendiendo a su composición química, hay tres grandes categorías: membrana celulósica, celulósica modificada y sintética; distinguiéndose dentro de cada una de ellas membranas de bajo y de alto flujo.

GRUPO	FLUJO	MATERIAL
Celulósica no modificada	Bajo flujo	Cuprofan / acetato de celulosa
Celulósica modificada	Bajo flujo	Hemofán
	Alto flujo	Triacetato de celulosa
GRUPO	PERMEABILIDAD	MATERIAL
Sintéticas	Baja permeabilidad	Policarbonato/ polisulfona/ poliamida
	Alta permeabilidad	Polimetilmetacrilato/ AN69

TABLA 6 Clasificación membranas de diálisis

Junto a la composición química y el flujo existen otros dos parámetros fundamentales a la hora de definir la membrana del sistema dializador, estos son la biocompatibilidad (a mayor grado de biocompatibilidad menor intensidad en fenómenos protrombóticos y de activación del complemento) y la permeabilidad.

En la siguiente tabla se enumeran todos los efectos que se producen al entrar en contacto la sangre con el circuito extracorpóreo de la TCRR.

Activación de la vía alterna del complemento
- Generación de anafilatoxinas C3a y C5a
- Complejo terminal del complejo C5b-9
Alteración de los neutrófilos
Activación plaquetaria
- Agregación plaquetaria
- Tromboxano
- Prostaglandinas
- Glucoproteína IIb-IIIa
Activación del sistema de coagulación
- Incremento del antígeno de Tpa
Incremento de citoquinas
- Il 1,2,6 + TNF
- Expresión de receptores de Il2
Activación de basófilos y mastocitos
- Liberación de histamina
- Leucotrienos de SRA-A
Activación de monocitos
- Incremento de Il1
- Incremento de TNF Alfa
Activación de linfocitos
- Aumento síntesis de beta2 microglobulina
- Disminución de la expresión de HLA
Alteración de linfocitos NK
Incremento de especies reactivas de oxígeno
Apoptosis celular
TABLA 7 Fenómenos agudos interacción sangre – membrana
SRA-A: Sistema renina-angiotensina-aldosterona/ Il1: Interleucina 1/ TNF:Factor de necrosis tumoral Linfocitos NK: Linfocitos Natural Killer

El parámetro que permite clasificar a las membranas atendiendo a su permeabilidad es la eficacia depuradora, diferenciando así filtros de baja/media/alta eficacia.

Dentro de las membranas con baja biocompatibilidad encontramos las de Cuprofano, en la actualidad dichas membranas de diálisis están en desuso. En el extremo contrario las membranas de polisulfonas, AN69 y poliariletersulfonas, que presentan una alta biocompatibilidad.

Por último, el parámetro que define el paso de agua a través de la membrana se denomina coeficiente de ultrafiltración (**Kuf**), pudiendo diferenciar así filtros de baja y alta permeabilidad.

PERMEABILIDAD H ₂ O	Kuf
Alta permeabilidad	> 20 ml/h/mmHg
Media permeabilidad	12-20 ml/h/mmHg
Baja permeabilidad	< 12 ml/h/mmHg

TABLA 8 Permeabilidad membrana diálisis
Kuf : Constante de ultrafiltración

PERMEABILIDAD SOLUTOS	KoA
Alta permeabilidad	> 700
Moderada	400-700
Baja permeabilidad	< 400

TABLA 9 Permeabilidad membrana diálisis (II)
KoA: Coeficiente de transferencia de masas del dializador

LÍQUIDO DE REPOSICIÓN Y DIÁLISIS

La composición de los líquidos de diálisis y de sustitución deben garantizar el equilibrio ácido-base, así como las concentraciones fisiológicas de los electrolitos, previniendo la sobrecarga hídrica.

Todos y cada uno de los puntos detallados en el párrafo anterior cobran una mayor relevancia si cabe, en el paciente séptico. La acidosis metabólica, acompañada de la hipercalemia característica de estos pacientes, el balance hídrico positivo que se produce en las primeras 24-72 horas como consecuencia de la reposición agresiva de volumen (bolos de 20-30 ml/Kg de suero fisiológico), y el estado hipercatabólico del paciente séptico, hacen fundamental la correcta elección del líquido de diálisis y/o sustitución.

Los líquidos de diálisis y de reposición empleados en la TCRR difieren entre ellos en 3 aspectos fundamentales: contenido de glucosa, buffer o tampón empleado y concentración de potasio; además deben ser estériles y cumplir una serie de condiciones de estabilidad.

En relación al buffer empleado, existen 4 tipos fundamentales: bicarbonato, lactato, acetato y citrato. Los tres últimos son metabolizados a nivel hepático a bicarbonato en relaciones que van desde el 1:1 en el caso de acetato y lactato hasta relaciones 1:3 en el caso del citrato. Señalar que esta conversión en bicarbonato sólo es posible si no existe una insuficiencia hepática establecida.

Por último, señalar algunos aspectos particulares de las sustancias empleadas como buffer. El empleo como buffer de acetato puede tener un efecto negativo sobre la función miocárdica (empeorando aún más la situación hemodinámica del paciente séptico). El citrato actúa como quelante de calcio, y debe controlarse de forma estrecha la aparición o acentuación de coagulopatía. Los buffer a base de bicarbonato son los mejor tolerados a nivel hemodinámico.

MATERIAL Y MÉTODOS

La revisión bibliográfica realizada, está enmarcada dentro del campo de conocimiento de la Medicina Intensiva, y más específicamente en el ámbito de las publicaciones referidas a los aspectos de Nefrología del paciente crítico.

Los tipos de artículos recopilados son: estudios observacionales tipo cohorte prospectiva, consenso de expertos en forma de guías y vías clínicas, así como estudios monográficos sobre diferentes aspectos del tema a desarrollar. Todos los artículos seleccionados pertenecen a publicaciones especializadas indexadas en la base de datos Pubmed, en idioma inglés y publicados en los últimos 5 años (2015-2020).

La revisión bibliográfica se subdivide en dos búsquedas, seleccionando un total 14 artículos. En la primera de ellas se busca información relevante y actualizada sobre las implicaciones a nivel hemodinámico de la TCRR y estrategias de optimización.

En la segunda búsqueda bibliográfica se seleccionan aquellos artículos que permiten, a través de estudios observacionales, poner de manifiesto los puntos críticos en el manejo de las TCRR en el paciente séptico.

En la primera búsqueda avanzada, realizada con fecha 21/01/2020, se emplean los siguientes términos MESH: "Renal Replacement Therapy" ,"Hemodynamics" y "Continuous" con el operador booleano AND obteniéndose 283 resultados. A continuación se aplica el filtro [Title and Abstract] reduciéndose de este modo a 54, tipo de artículo Review con 14 resultados y seleccionando aquellos artículos publicados en los últimos 5 años, dejando un total de 6 artículos. De ellos se seleccionan aquellos artículos que abordan aspectos técnicos de la TCRR, así como los cambios a nivel fisiopatológico que dicha técnica origina, un total de 2 artículos.



Figura 4 Primera búsqueda bibliográfica

La segunda búsqueda avanzada, realizada con fecha 28/02/2020, emplea los siguientes términos MESH: "Renal Replacement Therapy" y "Septic shock" con el operador booleano AND, encontrándose así 1336 resultados. A continuación se aplica el filtro [Title] a ambos términos MESH reduciéndose a 26 resultados. Se seleccionan aquellos artículos publicados en los últimos 5 años, dejando un total de 15 artículos. Eligiendo aquellos que son estudios observacionales, 12 en total.



Figura 5 Segunda búsqueda bibliográfica

Por último, se aplican los 22 items que componen la guía STROBE (Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology) quedando 12 artículos.

Se excluyen aquellos artículos que no cumplen alguno de los criterios básicos de la búsqueda, así como aquellos que cumpliéndolos no se ajustan a los objetivos fijados en la presente revisión bibliográfica, o no cumplen > 90% de los 22 ítems de la Guía STROBE.

En relación al tamaño muestral de los artículos seleccionados señalar que presenta una mediana de 32, un valor mínimo de 1 y un valor máximo de 1068. Dada la presencia de valores extremos se toma como medida de distribución central la mediana y no la media aritmética (media 137 / desviación estándar 297).

Como indicador bibliométrico de consumo se ha elegido el factor de impacto de las revistas científicas en las que aparecen los 12 artículos seleccionados. De los doce artículos: 7 (58,3%) de los mismos se encuentran dentro del primer y segundo cuartil dentro de su rama de conocimiento y 2 (16,6%) en el tercer cuartil.

De los 12 artículos, 7 (58,3%) son estudios observacionales prospectivos frente a 5 (41,6%) que son observacionales retrospectivos. Cabe destacar que dentro de los estudios observacionales prospectivos se incluye 1 (8,3%) caso clínico y 3 (24,9%) estudios de cohorte.

Por su parte, el tiempo de seguimiento de pacientes en los 12 artículos tiene una media aritmética de 5 días con una desviación típica de 2,1 días. En el apartado de Anexos existe una Figura con todos los artículos empleados.

La revisión bibliográfica realizada tiene un Coeficiente de Precisión del 80% [$12/(12+3)$] con un porcentaje de falsos positivos en la búsqueda del 20%. Dado el alto número de artículos no recuperados en la búsqueda (1324) y la imposibilidad de estimar cuántos de ellos podrían haber resultado relevantes para el estudio no se aporta Coeficiente de Exhaustividad.

A nivel metodológico la presente revisión bibliográfica tiene una serie de limitaciones que conviene exponer:

El tipo de estudios disponibles en este área de super-especialización, dentro de la medicina intensiva, indexados en los últimos 5 años son de tipo observacional. Por lo tanto, los resultados obtenidos a partir de los mismos necesitarán de más estudios de intervención, para tener un grado de evidencia científica mayor.

La totalidad de los artículos seleccionados se encuentran en idioma inglés y pertenecen a revistas indexadas dentro de Pubmed NCBI. Por lo tanto, es posible haber dejado sin considerar artículos escritos en otro idioma que no fuese el inglés o en publicaciones no indexadas. Con el objetivo de minimizar este hecho se ha empleado literatura gris en forma de: manuales de formación especializada con fecha de publicación 2016-actualidad.

DISCUSIÓN

De los 12 artículos seleccionados para analizar el efecto que tiene sobre el paciente séptico la eliminación de mediadores de la inflamación a través de TCRR los niveles plasmáticos seleccionados por los autores son los siguientes: de Proteína C reactiva (**PCR**), Procalcitonina, pH, Interleuquinas 6,8 y 10 (**IL6, IL8, IL10**), Factor de necrosis tumoral alfa (**TNF-alfa**), Paraoxonasa 1, (**NGAL**) y Migration inhibitory factor (**MIF**).

A la hora de realizar las determinaciones analíticas existe gran variabilidad en la frecuencia; de tal forma que existen estudios con controles cada 2 horas las 12 primeras, a las 6-12 horas tras el comienzo de TCRR, cada 24 horas el primer, segundo, quinto, séptimo y décimo día. Esta variabilidad dificulta e impide en algunos casos comparar los resultados.

Como variable de resultado en 10 de los 12 estudios se emplea la mortalidad a los 28 días del ingreso, mientras que en los dos restantes se utiliza el restablecimiento de una función renal (expresada como tasa de filtración glomerular), similar a la que tenía antes del episodio de sepsis.

Otra variable para medir la efectividad de la TCRR es el uso de escalas pronósticas en el paciente crítico. En dos de los estudios⁽³⁾⁽⁴⁾ se utiliza las variaciones de puntuación en el Sequential Organ Failure Assesment (**SOFA**), mientras que en uno de los artículos ⁽³⁾⁽⁴⁾, es la variación de la puntuación en la escala SOFA, una variable resultado a la hora de valorar la intervención.

La dosis de fármacos vasoactivos (Noradrenalina) y/o inotrópicos (Dobutamina) necesaria para mantener una tensión arterial media (**TAM**) superior a 60 mmHg, o el tiempo que transcurre desde el establecimiento del SRIS refractario a la reposición con cristaloides (sepsis), hasta el comienzo de la TCRR en cualquiera de sus modalidades, son otras dos variables tenidas en cuenta en estos estudios ⁽⁴⁾.

En 12 de los artículos la modalidad de TCRR empleada es HDFVV, en cuatro de ellos se utiliza alguna técnica coadyuvante (Cytosorb, hemoperfusión de polimixina y coupled-plasma filtration).

CLOTTING Y CLOGGING

Antes de analizar los pasos a dar para optimizar la TCRR en el paciente séptico ⁽²⁾⁽³⁾ es necesario definir y estudiar las implicaciones que tienen dos fenómenos (Clotting y Clogging) en este tipo de enfermos.

El depósito de proteínas y restos celulares (eritrocitos y plaquetas) en los poros de la membrana (Clogging) produce un aumento de la PTM del filtro y reduce de este modo la vida útil del mismo. Este fenómeno se pone de manifiesto al comparar la vida media de un filtro empleado para extraer líquido (72 horas) frente a los pacientes sépticos en los que la vida útil del filtro no excede las 12 horas ⁽⁹⁾.

Por otra parte, al hacer circular la sangre por un circuito extracorpóreo se produce la activación de la cascada de la coagulación (Clotting). Al igual que el Clogging, dicho estado protrombótico se asocia con un aumento progresivo en la PTM y una reducción de la vida media del circuito ⁽³⁾.

En los pacientes sépticos sometidos a TCRR no se puede olvidar que, además de la activación de la cascada de la coagulación, los propios materiales del circuito extracorpóreo y el filtro provocan aumento en la actividad de la inmunidad inespecífica (cascada del complemento). Este fenómeno se pone de manifiesto al observar un aumento significativo en la concentración de C3-C4 en los pacientes sometidos a este tipo de terapia .

OPTIMIZACIÓN DE LA TCRR EN EL PACIENTE SÉPTICO

En el paciente séptico confluyen entre otros, un estado proinflamatorio masivo, una disminución significativa de las resistencias vasculares periféricas, hipoperfusión e hipoxia a nivel de órganos nobles, tales como el riñón.

La TCRR, en cualquiera de sus modalidades, es una técnica compleja que requiere un profundo conocimiento sobre la fisiopatología renal y los mecanismos físicos (difusión, convección/ultrafiltración, adsorción y retrofiltración) que se pueden emplear. En 2 de los artículos de esta revisión bibliográfica se recogen aspectos clave para optimizar la TCRR^(3,4).

El uso creciente de dichas técnicas en las UCI, así como las implicaciones en términos de morbilidad que puede tener un error técnico, han hecho necesario el desarrollo de un modelo de alerta precoz ante posibles incidentes, entendiendo como incidente aquel evento o circunstancia que ha provocado o podría haber provocado un daño innecesario al sujeto al que se le aplica la técnica.

El modelo analizado, tal y como aparece en el anexo, consta de tres etapas:

En la primera de ellas se identifican como factores clave a la hora de producirse un incidente en la TCRR las características individuales del paciente, el estado y la permeabilidad del acceso vascular empleado para la aplicación de la terapia y la integridad de todos y cada uno de los elementos que forman el circuito extracorpóreo de TCRR.

En la segunda fase del modelo se analiza la presión de entrada (P_{in}), la presión de salida (P_{out}) y la presión transmembrana (PTM), correlacionando su alteración con la causa clínica que la puede originar.

En la última fase de este modelo se proponen las modificaciones oportunas para revertir la alteración a nivel clínico y/o incidencia técnica que ha dado lugar a la alerta.

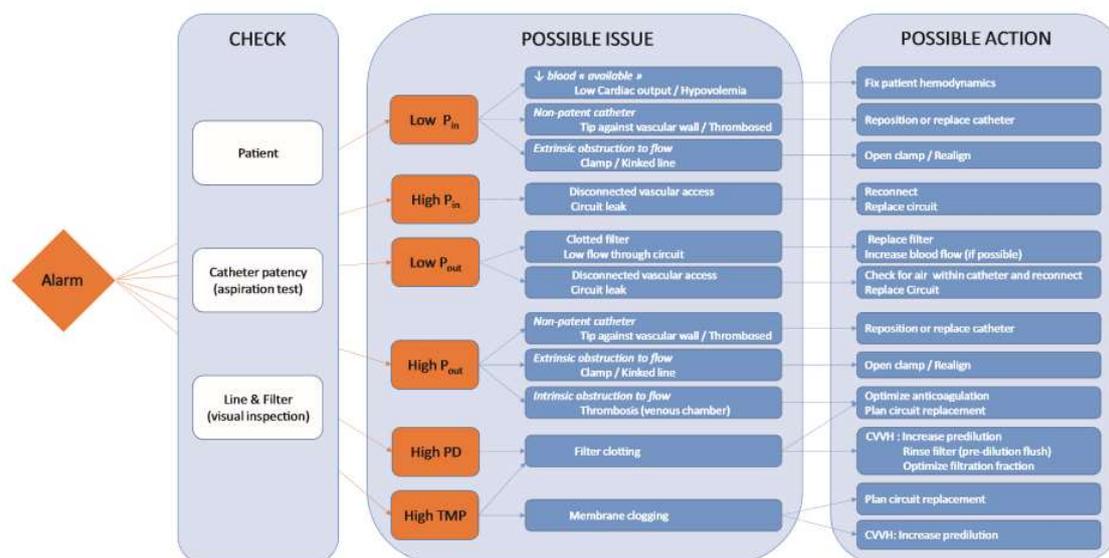


Figura 6 – Algoritmo Detección Fallos Sistema TCRR

MODALIDAD DE ELECCIÓN

En el modelo analizado en el epígrafe anterior ⁽³⁾ no se consideran las implicaciones que sobre el mismo pueden tener las dos modalidades más empleadas: **HDFVVC** y **HFVVC**.

Al comparar el uso de la HDFVVC y la HFVVC en el paciente séptico ⁽⁴⁾⁽⁵⁾⁽⁶⁾ no se consigue encontrar superioridad de una técnica sobre otra, en relación a las variables de resultado: mortalidad, días hasta el alta hospitalaria y pérdida definitiva de la función renal.

Sin embargo, se encuentran diferencias significativas a favor de la HFVVC en cuanto al flujo de sangre necesario, el grado de hemoconcentración y la capacidad para el aclaramiento de moléculas de mediano tamaño.

En relación a los parámetros iniciales, en ninguno de los artículos analizados existe un grado de evidencia fuerte para recomendar uno u otro; no obstante, en la mayoría de ellos ⁽⁶⁾⁽⁷⁾ se propone una HFVVC con una constante de ultrafiltración no inferior a 35 ml/Kg/h, para fracciones de filtración menores al 25% (con independencia de que la reposición se realice pre-filtro o post-filtro); cambiando a la modalidad de HDFVVC si no es posible mantener un flujo adecuado y/o la presencia de un estado hipercatabólico extremo.⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽¹⁰⁾

TRATAMIENTO COADYUVANTE CON TCRR

En tres de los estudios analizados se emplean terapias co-adyuvantes a la TCRR: Cytosorb ⁽⁸⁾, plasmaféresis ⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾ y hemoperfusión de Polimixina⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾.

TERAPIA COADYUVANTE - CYTOSORB®

El uso de esferas de polímeros porosos con alta biocompatibilidad, capaces de retener a través de un mecanismo de adsorción gran parte de las citoquinas pro-inflamatorias responsables del SRIS, hacen de la tecnología Cytosorb (R) una herramienta más en el arsenal terapéutico disponible para el tratamiento del paciente séptico. La tecnología Cytosorb (R) se emplea a través de un circuito de circulación extracorpórea y es compatible con cualquiera de las modalidades de TCRR; convirtiéndose en una opción útil en el paciente séptico que desarrolla una insuficiencia renal aguda. Este tipo de tecnología se ha empleado en cirugía cardíaca ⁽⁸⁾ con resultados prometedores.

El uso concomitante de Cytosorb(R) y TCRR en su modalidad de HDFVVC ⁽⁸⁾⁽⁹⁾ permite reducir el tiempo de uso de esta última y la necesidad de fármacos vasoactivos a dosis elevadas de una manera significativa ($p < 0,001$) siendo necesarios más estudios para demostrar una reducción significativa de la mortalidad en el paciente séptico con insuficiencia renal aguda.

La reducción en la necesidad de fármacos vasoactivos, Noradrenalina en la mayoría de los pacientes sépticos, es un parámetro recurrente como indicador

de evolución favorable ⁽³⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾ Dichos fármacos mantienen la TAm > 60 mmHg a costa de una intensa vasoconstricción periférica y esplácnica, pudiendo producir isquemia y necrosis que perpetúen la cascada inflamatoria producida por la situación de sepsis.

El aumento de la post-carga con fármacos vasoactivos hace necesario en > 40% de los pacientes el uso de fármacos inotropos positivos (Dobutamina como fármaco de elección) para mantener una Fracción de Eyección de Ventrículo Izquierdo (FEVI) adecuada. Este segundo fármaco aumenta las necesidades de oxígeno a nivel miocárdico y acentúa la disfunción diastólica en el paciente séptico sometido a TCRR ⁽⁶⁾⁽⁷⁾

TERAPIA COADYUVANTE – PLASMAFÉRESIS

La plasmaféresis es un subtipo de aféresis terapéutica en la que se eliminan sustancias tales como inmunocomplejos circulantes, autoanticuerpos, lipoproteínas y endotoxinas; reemplazándose a continuación factores deficitarios en el plasma.

Dentro de la plasmaféresis se diferencian dos modalidades: plasmaseparación por centrifugación y plasmaseparación por filtración.

La forma más frecuente es la plasmaseparación por filtración; en ella se produce eliminación de un volumen de plasma predeterminado y todas las moléculas presentes en el mismo (incluidas las pro-inflamatorias presentes en el paciente séptico).

Al comparar la plasmaféresis con la TCRR existen dos diferencias importantes: el flujo de sangre (80 ml/h en la plasmaferesis frente a 120-200 ml/h en la TCRR), el líquido de reposición más empleado (albúmina al 5% en la plasmaféresis frente al Hemosol® en la TCRR).

Dentro de la revisión bibliográfica, la modalidad mixta (plasmaféresis + TCRR) es la única en la que se dispone de datos en pacientes adultos y en edad pediátrica.

El arquetipo de paciente adulto descrito ⁽⁹⁾ es un gran quemado séptico que, a posteriori, desarrolla una insuficiencia renal aguda refractaria al tratamiento habitual.

El gran quemado presenta por definición un SRIS y un estado hipercatabólico de gran magnitud. La pérdida de piel y mucosas lo hace altamente vulnerable a la infección, siendo ésta la primera causa de mortalidad dentro de este grupo de pacientes. El uso de plasmaféresis y TCRR reduce la mortalidad a los 28 días de forma significativa en comparación al uso de TCRR aislada.

El uso de TCRR en el paciente pediátrico se asocia de manera independiente a un aumento de mortalidad. No observándose un incremento significativo de dicha mortalidad al añadir como terapia coadyuvante la plasmaféresis.

TERAPIA COADYUVANTE - POLIMIXINAS

Las Polimixinas es una familia de antibióticos de amplio espectro, cuya diana terapéutica es la membrana bacteriana. Dentro de este grupo señalar como ejemplo la Colistina inhalada (Polimixina E), empleada en la UCI frente a infecciones por gérmenes multiresistentes (Pseudomona y/o Acinetobacter baumannii entre otros)

Por su parte, la hemoperfusión con Polimixina B constituye en la actualidad el tratamiento estándar para la sepsis de origen abdominal producida por bacilos gram negativos en Japón.

La interacción entre el lípido A (endotoxina de bacilos gram negativos) y la Polimixina potencia el fenómeno de adsorción de la TCRR, reduce la necesidad de fármacos vasoactivos e incrementa la supervivencia a 28 días en este tipo de pacientes (OR 0,75 95% IC 0,62-0,91) en una cohorte de 1350 pacientes⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾

MARCADORES PLASMÁTICOS DE LA INMUNOMODULACIÓN POR TCRR

Entendemos por sistema inmune el conjunto de mecanismos de los que dispone el organismo para hacer frente a agresiones externas y/o internas.

Diferenciamos dos grandes tipos de inmunidad: la innata y la adquirida. La inmunidad innata proporciona una respuesta inespecífica, rápida y carece de memoria ante agresiones posteriores del mismo tipo; por su parte, la inmunidad adquirida es una respuesta específica, más lenta y que genera memoria ante potenciales agresiones futuras.

Las citoquinas son sustancias de naturaleza proteica que permiten vías de señalización en cualquiera de las dos tipos de inmunidad. En la tabla siguiente se detallan las citoquinas más relevantes, así como su función específica de señalización.

FUNCIÓN	CITOCINAS IMPLICADAS
Proinflamatoria	Il1 – TNF alfa – Il6
Quimotaxis	Il8 – Il 6 – Quimiocinas
Activación T inicial	Il2
Diferenciación Th1	Il12 – Il18 – IFN gamma
Diferenciación Th2	Il4

TABLA 10 Clasificación funcional citoquinas
Th1 :Linfocitos T helper 1 y 2 /Il: Interleuquina/ IFN Interferón

La eliminación a través de la TCRR de citoquinas inflamatorias, reduce la intensidad y magnitud del SRIS en el paciente séptico sometido a TCRR ⁽¹¹⁾. A nivel clínico las citoquinas que se estudian con mayor frecuencia dentro de este tipo de pacientes son: IL1, IL 6 e IL 8, y el TNF-Alfa ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾. Encontrándose únicamente una reducción estadísticamente significativa ($p = 0,002$) en el caso de la IL 8 ⁽³⁾.

Se debe señalar que en pacientes sépticos que no precisan TCRR, bien por no presentar insuficiencia renal aguda, o bien por poder tratarse mediante medidas terapéuticas menos agresivas, existe una relación significativa entre el descenso de IL-6-IL-8 y la mortalidad a los 28 días. ⁽³⁾⁽¹⁰⁾

Por otra parte, existen parámetros que se elevan ante la aparición de SRIS de manera inespecífica (ej: hidrogeniones asociados a la aparición de acidosis metabólica, proteína C reactiva), o de forma específica ante la presencia de una sepsis de origen bacteriano (ej: Procalcitonina) que son empleadas para el seguimiento y comparación entre el paciente séptico sometido a TCRR y el que no lo está en términos de supervivencia, tiempo de TCRR y mortalidad ⁽²⁾⁽³⁾⁽¹⁰⁾

NUEVOS INDICADORES EN TCRR

Las limitaciones de la urea y la creatinina para estadificar correctamente el grado de insuficiencia renal aguda en el paciente crítico, han hecho que se busquen nuevos marcadores más sensibles, específicos, no invasivos, y con valor pronóstico. En la siguiente tabla se detallan algunas de los más relevantes

Enzimas liberadas por células tubulares renales
Alanin-aminopeptidasa
Moléculas de bajo peso molecular
Alfa 1 microglobulina
Beta 2 microglobulina
Proteína ligadora de retinol
Cistatina C
Proteína ligadora de adenosindeaminasa
Proteínas producidas en el riñón ante LRA
Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)
KIM -1
Proteína rica en cisteína 61
Marcadores de filtrado glomerular
Pro-ANP
Cistatina C
TABLA 11 Nuevos marcadores daño renal
LRA : Lesión renal aguda/ KIM Kidney INjurie Molecule /
Pro-ANP : Pro- Péptido Natriurético Atrial

El NGAL es la molécula más estudiada en el contexto del IRA por no presentar las limitaciones de la urea y la Creatinina en la estadificación y por ser un marcador útil a la hora de valorar la efectividad de la TCRR en pacientes con IRA refractario a otro tipo de tratamientos ⁽¹¹⁾⁽¹²⁾⁽¹³⁾.

Las dos limitaciones a la hora de emplearlo como marcador de rutina son: falta de estudios con un tamaño muestral suficiente para aportar evidencia científica de calidad sobre su uso en pacientes sometidos a TCRR y su coste económico en los laboratorios clínicos.

La cuantificación del MIF ⁽¹²⁾⁽¹³⁾, inhibidor de la quimiotaxis de células pro-inflamatorias en el contexto de la sepsis ⁽¹³⁾⁽¹⁴⁾, ha demostrado tener una relación inversamente proporcional con la mortalidad de pacientes sépticos con y sin TCRR, pero adolece de las mismas limitaciones comentadas en el caso del NGAL.

CONCLUSIONES

1-Elegir la modalidad de TCRR en función de las características clínicas del paciente, minimizar la presión transmembrana con un coeficiente de ultrafiltración objetivo de 35 ml/Kg/h en modalidades convectivas, y garantizar y mantener un acceso venoso óptimo, son medidas fundamentales en el paciente séptico con IRA refractaria al tratamiento habitual.

2-El tener que iniciar TCRR, en cualquiera de sus modalidades, es un factor independiente de mortalidad. El no usar esta herramienta terapéutica en pacientes sépticos se asocia con una mortalidad superior al 90%.

3-No existe evidencia de calidad a la hora de determinar el momento idóneo para comenzar la TCRR. No obstante, la mayoría de los estudios apuestan por una instauración precoz.

4-El mecanismo de adsorción en la TCRR juega un papel clave a la hora de eliminar citoquinas pro-inflamatorias (Il6, TNF-alfa), existiendo una reducción significativa en el caso de la Il6 y la Il8.

4-El uso de terapias coadyuvantes (Cytosorb, hemoperfusión de polimixinas, plasmaféresis) a la TCRR reduce de forma significativa el tiempo de estancia en UCI. En términos de mortalidad, únicamente existe descenso estadísticamente significativo en el uso coadyuvante de plasmaféresis y TCRR en el paciente adulto.

6-El NGAL y el MIF son dos indicadores de función renal con mayor sensibilidad y especificidad que los niveles de urea y creatinina. Su uso a nivel clínico está limitado por el precio y por la falta de estudios aleatorizados con un tamaño muestral suficiente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomas ME, Blaine C, Dawnay A, Devonald MAJ, Ftouh S, Laing C, et al. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney International*. 2015.
2. Kaçar CK, Uzundere O, Kandemir D, Yektaş A. Efficacy of HA330 Hemoperfusion Adsorbent in Patients Followed in the Intensive Care Unit for Septic Shock and Acute Kidney Injury and Treated with Continuous Venovenous Hemodiafiltration as Renal Replacement Therapy. *Blood Purif*. 2020;
3. Michel T, Ksouri H, Schneider AG. Continuous renal replacement therapy: understanding circuit hemodynamics to improve therapy adequacy. *Current opinion in critical care*. 2018
4. Joannidis M. Continuous renal replacement therapy in sepsis and multisystem organ failure. *Semin Dial*. 2019;
5. Shibata M, Miyamoto K, Kato S. Comparison of the circulatory effects of continuous renal replacement therapy using AN69ST and polysulfone membranes in septic shock patients: A retrospective observational study. *Ther Apher Dial*. 2019;
6. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, Hernu R, Montini F, Bruyère R, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med*. 2018;

7. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, Van Aken H, Wempe C, Pavenstädt H, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: The elain randomized clinical trial. JAMA - J Am Med Assoc. 2016;
8. Zuccari S, Damiani E, Domizi R, Scorcella C, D'Arezzo M, Carsetti A, et al. Changes in Cytokines, Haemodynamics and Microcirculation in Patients with Sepsis/Septic Shock Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy and Blood Purification with CytoSorb. Blood Purif. 2020;
9. Mariano F, Hollo' Z, Depetris N, Malvasio V, Mella A, Bergamo D, et al. Coupled-plasma filtration and adsorption for severe burn patients with septic shock and acute kidney injury treated with renal replacement therapy. Burns. 2020;
10. Aygün F, Varol F, Durak C, Petmezci MT, Kacar A, Dursun H, et al. Evaluation of continuous renal replacement therapy and therapeutic plasma exchange, in severe sepsis or septic shock in critically ill children. Med. 2019;
11. Tandukar S, Palevsky PM. Continuous Renal Replacement Therapy: Who, When, Why, and How. Chest. 2019.
12. Wada E, Suganuma K, Shibata S, Otaka K. Usefulness of urinary NGAL levels during an operation in a patient with septic shock and acute kidney injury for determining postoperative initiation of renal replacement therapy: a case study. JA Clin Reports. 2018;

13. Garrido P, Rovira C, Cueto P, Fort-Gallifa I, Hernández-Aguilera A, Cabré N, et al. Effect of continuous renal-replacement therapy on paraoxonase-1-related variables in patients with acute renal failure caused by septic shock. Clin Biochem. 2018;

14. Pohl J, Papathanasiou M, Heisler M, Stock P, Kelm M, Hendgen-Cotta UB, et al. Renal replacement therapy neutralizes elevated MIF levels in septic shock. J Intensive Care. 2016;

ANEXO 1 - LISTADO TABLAS

TABLA 1	ESCALA AKIN
TABLA 2	INDICACIONES/CONTRAINDICACIONES TCRR
TABLA 3	MODALIDADES TÉCNICAS TCRR
TABLA 4	MODALIDADES TÉCNICAS TCRR (II)
TABLA 5	PROPIEDADES MEMBRANA TCRR
TABLA 6	CLASIFICACIÓN MEMBRANAS DE DIÁLISIS
TABLA 7	FENÓMENOS INTERACCIÓN SANGRE MEMBRANA
TABLA 8	PERMEABILIDAD MEMBRANA DIÁLISIS
TABLA 9	PERMEABILIDAD MEMBRANA DIÁLISIS (II)
TABLA 10	CLASIFICACIÓN FUNCIONAL CITOQUINAS
TABLA 11	NUEVOS MARCADORES DAÑO RENAL

ANEXO 2 - LISTADO FIGURAS

FIGURA 1	Diálisis
FIGURA 2	Ultrafiltración
FIGURA 3	Esquema general TCRR
FIGURA 4	Primera búsqueda bibliográfica
FIGURA 5	Segunda búsqueda bibliográfica
FIGURA 6	Algoritmo detección fallos terapia TCRR
FIGURA 7	Clasificación IRA
FIGURA 8	Items Guía STROBE

ANEXO 3 – ACRÓNIMOS (Orden alfabético)

AKIN – Acute Kidney Injury Network

FEVI – Fracción de eyección ventrículo izquierdo

FF – Fracción de filtración

HDVVC – Hemodialisis venovenosa continua

HDFVVC – Hemodiafiltración venovenosa continua

HFVVC – Hemofiltración venovenosa continua

IFN gamma – Interferón Gamma

II – Interleuquina

IRA – Insuficiencia renal aguda

KDIGO – Kidney Disease Improving Global Outcomes

LRA – Lesión renal aguda

MARS – Molecular absorbent recirculating system

MESH – Medical Subject Headings

MIF – Migration Inhibitor Factor

PTM – Presión Transmembrana

RIFLE – Risk/Injury/Failure/Lost/End

SRIS – Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica

STROBE – Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology

TAM – Tensión arterial media

TCRR – Terapia continua de re-emplazo renal

TNF – Factor de necrosis tumoral

UCI – Unidad de cuidados intensivos

ANEXO 4 – OTROS

IRA PRE-RENAL
Deshidratación
- Pérdidas gastrointestinales (diarrea-vómitos); sudoración profusa, baja ingesta
- Líquidos en el “tercer espacio” (ileo intestinal; pancreatitis; sd compartimental)
- Quemaduras: Síndrome de fuga capilar
- Pérdidas urinarias (diuresis osmótica, nefropatía pierde sal y diuréticos. Addison)
Bajo gasto cardiaco (isquémica, miocarditis, valvulopatía, taponamiento-derrame severo)
Sd Hepatorrenal tipo I y II
Disminución de las resistencias periféricas (sepsis; cuadros anafilactoides; bloqueo SRA)
IRA PARENQUIMATOSA
TUBULOINTERSTICIAL
NTA (necrosis tubular aguda) isquémica, sepsis (o cualquier infección severa)
Tóxicos
- Exógenos
- Contrastes yodados
- Antimicrobianos: aminoglucósidos, anfotericina B, foscarnet, aciclovir
- Antineoplásicos: ifosfamida, cisplatino. Metrotexate, sales de litio
- Intoxicaciones: setas tóxicas (amanitas) tetracloruro de carbono, etilenglicol
- Endógenos
- Pigmentos: Mioglobina, hemoglobina
- Urato y síndrome de lisis tumoral
- Cadenas ligeras de inmunoglobulinas e hipercalcemia
Nefritis intersticial inmunoalérgica
GLOMERULAR
Glomerulonefritis extracapilar (tipos I, II y III)
Vasculitis de pequeño vaso
- Poliangeitis microscópica
- Granulomatosis de Wegener
- Enfermedad de Churg Strauss
Enfermedad de Berger
Síndrome Nefrótico
VASCULAR
Microangiopatías (Síndrome hemolítico urémico, púrpura trombótica o HTA maligna)
Enfermedad anteroembólica
Embolismo arterial
Vasculitis de vaso mediano
Diseccción de aorta
Enfermedad del colágeno (esclerodermia) y LES
IRA POST-RENAL
Estenosis uretral
Neoplasia vesical-neoplasia ureteral
Fibrosis retroperitoneal
Litiasis

Figura 7 Clasificación IRA

APARTADO / SUBAPARTADO	ITEM	RECOMENDACIÓN
TÍTULO Y RESUMEN	1	Indique en el título o en el resumen el diseño del estudio con un término habitual
		Proporcione en el resumen una sinopsis informativa y equilibrada de lo que se ha hecho
INTRODUCCIÓN		
Contexto/fundamento	2	Explique las razones y el fundamento científicos de la investigación que se comunica
Objetivos	3	Indique los objetivos específicos, incluída cualquier hipótesis
MÉTODOS		
Diseño del estudio	4	Presente al principio del documento los elementos claves del diseño del estudio
Contexto	5	Describa el marco, los lugares y las fechas relevantes, incluido los periodos de reclutamiento, exposición, seguimiento y recogida de datos
Participantes	6	Estudios de cohortes: proporcione los criterios de elegibilidad, así como las fuentes y el método de selección de los participantes. Especifique los métodos de seguimiento
		Estudio de casos y controles: proporcione los criterios de elegibilidad así como las fuentes y el proceso diagnóstico de los casos y el de selección de los controles. Proporcione las razones para la elección de casos y controles
Variables	7	Defina claramente todas las variables: de respuesta, exposiciones, predictoras, confusoras y modificadoras de estado
Fuentes de datos	8	Para cada variable de interés, proporcione las fuentes de datos y los detalles de los métodos de valoración.
Sesgos	9	Especifique todas las medidas adoptadas para afrontar fuentes potenciales de sesgo
Tamaño muestral	10	Explique cómo se determina el tamaño de la muestra
Variables cuantitativas	11	Explique cómo se trataron las variables cuantitativas en el análisis.
Métodos estadísticos	12	Especifique todos los métodos estadísticos incluidos los empleados para controlar los factores de confusión
		Especifique todos los métodos utilizados para analizar subgrupos e interacciones
		Explique el tratamiento de los datos ausentes (missing data)
		Estudio de cohortes. Si procede explique cómo se afrontan las pérdidas en el seguimiento
		Estudios de casos y controles. Si procede explique cómo se aparearon casos y controles
		Describa los análisis de sensibilidad
RESULTADOS		
Participantes	13	Describa el número de participantes en cada fase del estudio
		Describa las razones de la pérdida de participantes en cada fase
		Considere el uso de un diagrama de flujo
Datos descriptivos	14	Describa las características de los participantes en el estudio
		Indique el número de participantes con datos ausentes en cada variable de interés
Datos de variables de resultado	15	Estudios de cohortes: Describa el número de eventos resultado, o bien proporcione medidas de resumen a lo largo del tiempo
		Estudios de casos y controles: Describa el número de eventos resultado o bien proporcione medidas de resumen
Resultados principales	16	Proporcione estimaciones no ajustadas
		Si categoriza variables continuas, describa los límites de los intervalos
	17	Si fuera pertinente, valore acompañar las estimaciones del riesgo relativo con estimaciones del riesgo absoluto para un periodo de tiempo relevante
OTROS ANÁLISIS		
Resultados clave	18	Resuma los resultados principales de los objetivos del estudio
Limitaciones	19	Discuta las limitaciones del estudio
Interpretación	20	Proporcione una interpretación global prudente de los resultados considerando objetivos, limitaciones, multiplicidad de análisis, resultados similares
Generalidad	21	Discuta la posibilidad de generalizar los resultados (validez externa)
OTRA INFORMACIÓN		
Financiación	22	Especifique la financiación y el papel de los patrocinadores del estudio y, si procede, del estudio previo en el que se basa el presente artículo

Figura 8 Items Guía STROBE

APARTADO / SUBAPARTADO	ITEM	SI CUMPLE CRITERIO	NO CUMPLE CRITERIO
TÍTULO Y RESUMEN	1	15 (100%)	0 (0%)
INTRODUCCIÓN			
Contexto/fundamento	2	14 (93%)	1 (7%)
Objetivos	3	15 (100%)	0 (0%)
MÉTODOS			
Diseño del estudio	4	15 (100%)	0 (0%)
Contexto	5	15 (100%)	0 (0%)
Participantes	6	15 (100%)	0 (0%)
Variables	7	15 (100%)	0 (0%)
Fuentes de datos	8	14 (93%)	1 (7%)
Sesgos	9	12 (80%)	3 (20%)
Tamaño muestral	10	14 (93%)	1 (7%)
Variables cuantitativas	11	15 (100%)	0 (0%)
Métodos estadísticos	12	13 (86%)	2 (14%)
RESULTADOS			
Participantes	13	14 (93%)	1 (7%)
Datos descriptivos	14	15 (100%)	0 (0%)
Datos de variables de resultado	15	14 (93%)	1 (7%)
Resultados principales	16	15 (100%)	0 (0%)
	17	15 (100%)	0 (0%)
OTROS ANÁLISIS			
Resultados clave	18	15 (100%)	0 (0%)
Limitaciones	19	12 (80%)	2 (14%)
Interpretación	20		
Generalidad	21	11 (73%)	4 (27%)
OTRA INFORMACIÓN			
Financiación	22	15 (100%)	0 (0%)

Figura 8 Análisis STROBE