



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
STAR MÉDICA "HOSPITAL INFANTIL PRIVADO"

T E S I S

" CORRELACIÓN ENTRE EL USO DE TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL LENTA CONTINUA (TRRLC) Y LA DISMINUCIÓN DEL SCORE VASOACTIVO-INOTRÓPICO EN PACIENTES CON ESTADO DE CHOQUE DE LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA DEL STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO".

TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA SUBESPECIALIDAD EN MEDICINA CRÍTICA PEDIÁTRICA

Presenta:

DR. MARIO NIEVES TRUJILLO

Residente de Medicina Crítica Pediátrica

Tutor de tesis:

DRA. MARIBELLE HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2022.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

COLABORADORES:

INVESTIGADOR RESPONSABLE

DRA. MARIBELLE HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ

FIRMA: _____

INVESTIGADOR ASESOR

DR. JOSÉ LUIS SALINAS SELAYA

FIRMA: _____

INVESTIGADOR PRINCIPAL

DR. MARIO NIEVES TRUJILLO

FIRMA: _____

AUTORIZACIONES:

DR. ARMANDO ANAYA CORONA
DIRECTOR MÉDICO
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

DR MANUEL ENRIQUE SORIANO AGUILAR
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

DRA. MARIBELLE HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ
TUTOR DE TESIS
STAR MÉDICA HOSPITAL INFANTIL PRIVADO

RESUMEN:

Introducción: La Terapia de Reemplazo Renal Lenta Continua (TRRLC) es un tratamiento emergente y cada vez más frecuente en las Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica, la cual ha tenido múltiples aplicaciones desde su implementación, encontrándose que en pacientes adultos su uso aminora la respuesta inflamatoria en el choque séptico. **Objetivos:** Determinar la correlación entre el uso de TRRLC y la disminución del Score Vasoactivo-Inotrópico así como de los valores de las variables hemodinámicas (Sobrecarga hídrica, lactato) a las 24 y 48 horas de iniciada la misma en los pacientes pediátricos con estado de choque en la UTIP del Hospital Infantil Privado. **Material y métodos:** Estudio observacional, retrospectivo, longitudinal, de pacientes sometidos a TRRLC con Estado de choque ingresados en una UTIP de Tercer Nivel, se analizaron mediante estadística no paramétrica las variables divididas en tres grupos, clasificándose como variables hemodinámicas (SVI, Índice de sobrecarga hídrica, lactato), variables renales (BUN, Creatinina) y variables de inflamación (PCR, PCT y cuenta leucocitaria) a las 0, 24 y 48 horas del uso de la TRRLC. **Resultados:** Existió disminución significativa en los valores del SVI ($p= 0.003$, $p= 0.011$) y Lactato ($p= 0.006$, $p= 0.013$) a las 24 y 48 horas y del Índice de Sobrecarga Hídrica ($p= 0.034$) a las 48 horas de iniciada la TRRLC, correlacionando con la mejoría hemodinámica de los pacientes. **Conclusiones:** El uso de TRRLC fue un tratamiento óptimo para la disminución del SVI así como mejoría de la hemodinamia y la función cardiovascular en los pacientes pediátricos en estado de choque.

ABSTRACT:

Introduction: Continuous Slow Renal Replacement Therapy (TRRLC) is an emerging and increasingly frequent treatment in Pediatric Intensive Care Units, which has had multiple applications since its implementation, finding that in adult patients its use reduces the inflammatory response in septic shock. **Objectives:** To determine the correlation between the use of TRRLC and the decrease in the Vasoactive-Inotropic Score as well as the values of the hemodynamic variables (fluid overload, lactate) at 24 and 48 hours after starting it in pediatric patients with a state of shock in the PICU of the Private Children's Hospital. **Material and methods:** Observational, retrospective, longitudinal study of patients undergoing TRRLC with a state of shock admitted to a Third Level PICU, the variables divided into three groups were analyzed using non-parametric statistics, classifying them as hemodynamic variables (SVI, fluid overload, lactate), kidney variables (BUN, Creatinine) and inflammation variables (CRP, PCT and leukocyte count) at 0, 24 and 48 hours after using TRRLC. **Results:** There was a significant decrease in the SVI ($p = 0.003$, $p = 0.011$) and Lactate ($p = 0.006$, $p = 0.013$) values at 24 and 48 hours and in the Water Overload Index ($p = 0.034$) at 48 hours after the start of TRRLC, correlating with the hemodynamic improvement of the patients. **Conclusions:** The use of TRRLC was an optimal treatment for the reduction of SVI as well as improvement of hemodynamics and cardiovascular function in pediatric patients in shock.

AGRADECIMIENTOS:

“A mis padres, quienes incondicionalmente han estado en este largo camino a pesar de la distancia y de las adversidades que en el último par de años han surgido, pero que estoy seguro están orgullosos de la persona que han formado con su cariño y enseñanzas”.

“A mi hermano, de quien llevo 11 años lejos, pero que estoy seguro aún están los mejores momentos juntos por venir”.

“A mi tía María Elena, quien ha sido un soporte todos estos años dentro del mundo de la medicina y de quien también forma parte este éxito”.

“A mi abuela Lucía, quien un año más me observa desde arriba pero que estoy seguro compartiría la misma felicidad que me invade”.

“Finalmente, a todos mis maestros, quienes año con año han pulido y transmitido todo ese conocimiento a mí y todos mis compañeros, y quienes estamos seguros que aplicaremos sus enseñanzas de la mejor manera”.

ÍNDICE:

INTRODUCCIÓN:	8
MARCO TEÓRICO:	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:	23
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:	23
OBJETIVO GENERAL:	24
OBJETIVOS PARTICULARES:	24
HIPÓTESIS:	24
JUSTIFICACIÓN:	25
DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:	26
METODOLOGÍA DEL ESTUDIO:	27
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	26
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:	26
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:	27
DEFINICIÓN DE VARIABLES:	28
RESULTADOS:	30
DISCUSIÓN:	37
CONCLUSIONES:	42
CONSIDERACIONES ÉTICAS:	42
LIMITACIÓN DEL ESTUDIO:	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:	43

INTRODUCCIÓN:

El choque es una forma generalizada y potencialmente mortal de insuficiencia circulatoria aguda, con un desbalance entre el suministro y el consumo de oxígeno por las células del organismo y, en consecuencia, un estado de hipoperfusión sistémico. El término “choque” describe un estado fisiopatológico con múltiples etiologías y no es un diagnóstico específico. Puede deberse a la disminución de la perfusión sanguínea de los tejidos, saturación inadecuada de oxígeno en la sangre, o aumento de la demanda de oxígeno de los tejidos que resulta en una disminución de la oxigenación y disfunción orgánica. Si no se trata, el choque resulta en falla orgánica múltiple y muerte celular (1).

Los fármacos vasoactivos constituyen un pilar importante en el manejo de primera línea del Estado de Choque, siendo una indicación generalizada en terapias refractarias a líquidos isotónicos dado por la American Heart Association, el College of Critical Care Medicine, así como la iniciativa Surviving Sepsis en sus consensos más actuales en el manejo del choque pediátrico (2).

El Score Vasoactivo-Inotrópico (SVI) ha resultado una herramienta validada para la estimación de la severidad y el riesgo de efectos adversos asociados a la infusión de dichos fármacos en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Se han complementado estudios más recientes en los cuales se intentado validar dicho Score en pacientes pediátricos con Choque séptico, sin embargo, los resultados no han sido concluyentes (3).

La Lesión Renal Aguda (LRA) es la principal indicación para el uso de la TRRLC, estableciéndose desde 1982 en pacientes adultos, y posteriormente, a pacientes pediátricos al traspasar dichos estudios. Con el advenir de múltiples avances se han encontrado diversos tipos de membranas semipermeables, adaptándose a la superficie corporal de los pacientes, así como materiales que incluyen a la adsorción como un proceso físico de participación en la depuración extracorpórea, que ha permitido la eliminación de partículas de mayor tamaño tales como citocinas proinflamatorias (4).

MARCO TEÓRICO:

La función principal del sistema cardiovascular es proporcionar oxígeno y otros sustratos a las células. Inextricablemente ligada a esta función está la eliminación oportuna y eficaz de los productos finales de una amplia variedad de procesos metabólicos.

El Choque es un síndrome agudo que se caracteriza por una insuficiencia circulatoria generalizada que impide el correcto aporte de oxígeno a los tejidos. Inicialmente se activan una serie de mecanismos fisiológicos compensadores, que son los responsables de la sintomatología más precoz (taquicardia, palidez, sudoración, polipnea, agitación, oliguria). Cuando estos mecanismos fracasan se produce el shock descompensado (5).

El resultante estado anaeróbico genera de manera ineficiente trifosfato de adenosina intracelular, provocando la acumulación de ácido láctico, un indicador objetivo del estado funcional del sistema circulatorio. Los efectos de la perfusión alterada son reversibles durante un período de tiempo, pero en última instancia llegan a un punto de interrupción irreversible de los procesos bioquímicos esenciales necesarios para mantener la integridad celular. Este mal funcionamiento de la membrana celular dependiente de las bombas energéticas, que provocan edema intracelular y acidosis y, finalmente, muerte celular. A nivel macroscópico, este estado de hipoxemia global causa insuficiencia orgánica multisistémica y, en última instancia la muerte del paciente.

La vía fisiopatológica que conduce a la insuficiencia cardiovascular se debe al deterioro del gasto cardíaco (GC), resistencias vasculares sistémicas (RVS) o ambos. Puede ser causado por una variedad de agresiones sistémicas o de acción directa. El GC es el producto de la frecuencia cardíaca y el volumen sistólico. El volumen sistólico está determinado por la presión de llenado del ventrículo izquierdo y la contractilidad miocárdica. Las RVS también representan la impedancia a la eyección del ventrículo izquierdo (poscarga) dada como el "tono" de la vasculatura periférica (6).

La relación entre la frecuencia cardíaca, el volumen sistólico y las RVS son de suma importancia, en particular a la hora de decidir si utilizar reanimación hídrica, vasopresores o un agente inotrópico como enfoque terapéutico inicial para el paciente con insuficiencia circulatoria. Aunque hay un número casi inagotable de posibles causas de choque circulatorio en los niños, la elección se reduce si el médico utiliza una clasificación puramente fisiológica. La situación más común, ejemplificada por choque hipovolémico o cardiogénico, se manifiesta por la presencia de un GC bajo y unas RVS compensatoriamente elevadas. El segundo escenario, visto en el choque distributivo, se caracteriza por la presencia de un GC elevado y unas RVS disminuidas. Las manifestaciones de la sepsis en recién nacidos y niños es más variable que en adultos y puede incluir cualquier combinación de alteraciones hemodinámicas (7).

El cálculo del suministro de oxígeno global puede no reflejar la hipoperfusión regional y la isquemia localizada. El suministro inadecuado de oxígeno puede deberse a una limitación o una mala distribución del flujo sanguíneo. El contenido de oxígeno reducido (anemia, SO_2 baja) requiere un gasto cardíaco más alto para mantener el suministro de oxígeno. En determinadas situaciones (fiebre, sepsis, traumatismo), las demandas metabólicas pueden superar el suministro normal de oxígeno. La extracción o utilización de oxígeno deficiente por las células y las mitocondrias crea una derivación arteriovenosa y puede ser el inicio del Síndrome de Disfunción Multiorgánica (MODS) (8).

El consumo de oxígeno o de cualquier otro nutriente se puede calcular o medir de diversas formas. La calorimetría directa se utiliza para medir la actividad metabólica, fue utilizada por primera vez en el siglo XVIII por Antoine Lavoisier y Pierre-Simon Laplace para medir el calor generado por un animal (9). La calorimetría directa es una medida de toda la actividad metabólica (aeróbica y anaeróbica). Los primeros estudios permitieron comprender las relaciones entre el consumo de oxígeno, la producción de dióxido de carbono y la actividad metabólica. La calorimetría indirecta implica la medición del consumo de oxígeno y la producción de dióxido de carbono para estimar un equivalente de calor. A partir de estos estudios, Adolf Fick determinó

la relación entre el gasto cardíaco, el consumo de oxígeno y las concentraciones arteriales y venosas de oxígeno (10).

El lactato fue descrito como un valor pronóstico desde 1964, sus niveles se han utilizado como un indicador de la gravedad de la enfermedad así como para monitorear la respuesta a las intervenciones terapéuticas. Si bien se describe mejor en el contexto del choque séptico, todas las formas de choque o hipoperfusión tisular darán como resultado un aumento del lactato sérico (11). En condiciones aeróbicas, la oxidación de la glucosa genera piruvato que sufre una descarboxilación oxidativa y se transforma en dióxido de carbono y agua. Por el contrario, en condiciones anaeróbicas, hay una acumulación de piruvato que se asocia con una relación lactato / piruvato elevada, una mayor utilización de glucosa y una baja producción de energía, lo que resulta en un aumento del lactato sérico (12). Las condiciones que se asocian con una elevación del lactato incluyen traumatismo, hipoxemia, anemia grave y choque. En los niños críticamente enfermos, los niveles de lactato elevados (>2 mmol/L) al ingreso se asocian con un mayor riesgo de mortalidad. El lactato en pacientes pediátricos con traumatismos está fuertemente correlacionado con la gravedad de la lesión, la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad (13).

Como respuesta a una disminución del gasto cardíaco y la consiguiente reducción de la entrega de oxígeno (DO_2), hay un aumento compensatorio en la extracción de oxígeno (VO_2) para prevenir el metabolismo anaeróbico. Esta VO_2 puede ser medida mediante la SvO_2 que retorna al sistema arterial pulmonar, en donde niveles iguales o mayores al 70% siguen siendo un objetivo terapéutico del American College of Critical Care Medicine para el apoyo hemodinámico de recién nacidos y niños con choque séptico. La medición de la SvO_2 tiene un valor deficiente en situaciones con gasto cardíaco elevado, pero normalmente funciona bien en situaciones clínicas en las que el suministro de oxígeno es inadecuado. En la actualidad, cuando no se colocan catéteres en la arteria pulmonar, el $ScvO_2$ se utiliza como sustituto de SvO_2 . Cabe señalar que la $ScvO_2$ puede ser de 2% a 8% más alta que la SvO_2 , y la relación entre estas dos variables cambia con la

colocación del catéter y los cambios relativos en el flujo en las venas cavas y el seno coronario (14).

En un estudio en el 2008 se reportó que los niños con choque séptico adquirido en la comunidad tenían más probabilidades de sufrir un choque con índice cardíaco bajo. Por el contrario, los niños con sepsis adquirida en el hospital tenían más probabilidades de manifestar un choque con índice cardíaco alto. Es importante enfatizar que siempre se debe considerar el contexto clínico cuando se interpretan las mediciones de ScvO₂, por ejemplo en pacientes con choque vasodilatador extremo o después de una intoxicación mitocondrial cursan con una ScvO₂ elevada ya que la extracción de oxígeno se ve gravemente afectado debido a una disfunción mitocondrial (15).

A pesar de un estado hemodinámico adecuado cuantificado por ScvO₂, la hipoperfusión esplácnica microcirculatoria puede estar presente en pacientes con choque, lo que resulta en una morbilidad y mortalidad incrementada. La causa de la falla microcirculatoria es multifactorial e incluye mala distribución del flujo, aumento de la angiogénesis microvascular y trombosis de la microvasculatura. Por lo tanto, en la búsqueda de una mayor comprensión de las alteraciones microcirculatorias y la hipoxia celular se han estudiado técnicas mínimamente invasivas de muestreo de las circulaciones regionales, pero su utilidad clínica sigue sin demostrarse en este momento (16). La evaluación constante y el seguimiento del paciente en el estado de choque por parte de personal competente, con las intervenciones oportunas y adecuadas, sigue siendo el monitor fisiológico más eficaz.

Los parámetros de práctica clínica del American College of Critical Care Medicine para el apoyo hemodinámico del choque séptico pediátrico y neonatal recomiendan la titulación del tratamiento hasta un objetivo de gasto cardíaco de 3,3 a 6,0 l/min/m²SC en pacientes con choque refractario a catecolaminas (17). El tratamiento dirigido por catéter de la arteria pulmonar se consideraba el estándar de oro para evaluar la función cardíaca y optimizar el suministro de oxígeno en el paciente hemodinámicamente inestable, sin embargo, el uso del catéter de la arteria pulmonar ha disminuido significativamente a medida que los ensayos notaron la

falta de beneficio con el de los mismos en pacientes adultos ingresados en la UCI, en donde el uso de cateterismo cardíaco derecho en más de 5700 pacientes se asoció con un aumento de la mortalidad y utilización de los recursos (18). Con la disminución en el uso del catéter de arteria pulmonar, continúa la búsqueda de dispositivos no invasivos de monitoreo del gasto cardíaco.

Los estados de choque pueden clasificarse en diversas categorías funcionales. Cualquier paciente dado puede mostrar características de cualquier categoría funcional o características de múltiples categorías durante su evolución, por lo que el reconocimiento temprano del choque comienza con una historia clínica y un examen físico adecuados.

Choque hipovolémico.

La hipovolemia es la causa más común de choque en recién nacidos y niños. Las etiologías incluyen hemorragia, pérdida de líquidos y electrolitos por diarrea o vómito y enfermedad endocrina. Las pérdidas agudas del 10% al 15% del volumen sanguíneo circulatorio pueden tolerarse bien en niños sanos que tienen mecanismos compensatorios intactos. Sin embargo, una pérdida aguda del 25% o más del volumen sanguíneo circulante con frecuencia da como resultado un choque hipovolémico que requiere tratamiento inmediato.

Choque cardiogénico.

El choque cardiogénico en los niños puede ser el resultado de una contractilidad miocárdica alterada, arritmias o un flujo sanguíneo redirigido causado por lesiones cardíacas congénitas en las que la contractilidad miocárdica puede verse alterada. Los defectos cardíacos congénitos que se presentan con choque son los que tienen obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo y, en raras ocasiones, los que tienen grandes derivaciones de izquierda a derecha. Los recién nacidos con síndrome de corazón izquierdo hipoplásico pueden tener disminuido el GC, ya que la caída inmediata de la resistencia vascular pulmonar secuestra el flujo sanguíneo del ventrículo derecho al sistema sistémico dependiente de los conductos. Se produce una insuficiencia coronaria que conduce a una disminución de la

contractilidad. La sobrecarga de volumen en el lado izquierdo del corazón puede deberse a cortocircuitos intracardíacos de izquierda a derecha, como en los defectos del tabique ventricular, el conducto arterioso persistente o en defectos de los cojines endocárdicos. Sin embargo, es más probable que estas lesiones se presenten con insuficiencia cardíaca crónica. Las malformaciones arteriovenosas en recién nacidos, cuando la derivación es grande, pueden ser profundamente sintomáticas (6).

Choque obstructivo.

El choque obstructivo se debe a la incapacidad de producir un gasto cardíaco adecuado a pesar del volumen intravascular normal y la función miocárdica. Los factores causales pueden estar localizados dentro de la circulación pulmonar, sistémica o en el corazón. Ejemplos de choque obstructivo incluyen taponamiento cardíaco, neumotórax a tensión, hipertensión pulmonar o sistémica y obstrucciones congénitas o adquiridas del tracto de salida de ambos ventrículos.

El taponamiento cardíaco se define como una compresión miocárdica hemodinámicamente significativa por la acumulación de contenido pericárdico que anula los mecanismos compensadores. El espacio pericárdico puede contener líquido transudado, líquido purulento, sangre o gas. Las manifestaciones clínicas del taponamiento pueden ser insidiosas, especialmente cuando se presenta en afecciones como malignidad, trastornos del tejido conectivo, insuficiencia renal o pericarditis. A medida que se restringe el gasto cardíaco, el cuadro general se asemeja a la Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC), sin embargo, no se presenta edema agudo pulmonar. Los hallazgos en la exploración física incluyen pulso paradójico, presión del pulso estrecha, frotamiento pericárdico y distensión venosa yugular. La ecocardiografía es de valor particular para detectar la presencia de derrame pericárdico y puede proporcionar pistas sobre la presencia de fisiología del taponamiento antes de que el paciente presente síntomas. Los efectos normales de la respiración se acentúan en el taponamiento cardíaco.

La variación respiratoria en el flujo tricuspideo y pulmonar es más marcada que en el flujo mitral y aórtico. Con la inspiración, el llenado diastólico temprano del VD

aumenta (25%), mientras que el llenado diastólico del VI disminuye (15%). El volumen sistólico en la arteria pulmonar aumenta con la inspiración, mientras que el volumen sistólico aórtico disminuye (10%). Las paredes libres de la aurícula derecha y/o ventrículo derecho colapsan en la diástole debido a la compresión de estas cámaras de presión relativamente baja por el derrame pericárdico de presión más alta. Este colapso se exagera durante la espiración cuando se reduce el llenado del corazón derecho (19).

Choque séptico.

El choque séptico, a diferencia de los otros tipos de choque puede resultar en una combinación de múltiples escenarios, incluidos una infección, hipovolemia relativa o absoluta, mala distribución del flujo sanguíneo, depresión miocárdica así como varios problemas metabólicos, endocrinos y hematológicos (20).

La presentación más común (80%) en los niños es con un Índice Cardíaco (IC) bajo con o sin alteraciones del tono vascular. Cursan con taquicardia, cambios en el estado mental, pulsos periféricos disminuidos, extremidades frías moteadas y llenado capilar prolongado (>2 segundos). En muchos pacientes pediátricos con choque séptico, el consumo de oxígeno depende del suministro de oxígeno (23). Los adultos y algunos niños (20%) se presentan en un estado hiperdinámico caracterizado por un gasto cardíaco elevado (o normal) y una resistencia vascular sistémica disminuida. Estos pacientes parecen pletóricos con extremidades calientes. Tienen taquicardia, pulsos saltones, aumento de la presión del pulso, fiebre alta, confusión mental e hiperventilación. Puede haber una progresión rápida de un estado de gasto cardíaco alto a bajo. A medida que empeora la perfusión tisular, se produce el metabolismo anaeróbico y se acumula ácido láctico. El perfil hemodinámico cambia con el tiempo debido a la evolución del estado de choque y la respuesta a las terapéuticas empleadas (21).

El deterioro progresivo del VO₂ y la extracción de oxígeno (IEO₂) genera un mal pronóstico. Previo a la hipoxia celular, surgen cambios en los ciclos de la glucólisis y la gluconeogénesis como manifestaciones metabólicas tempranas de la sepsis.

Esto manifestado en la capacidad de respuesta a la insulina, reservas de calcio intracelular, distribución de la glucosa y los efectos adrenérgicos (22).

Fisiopatología de la sepsis.

Se han propuesto tres hipótesis principales para explicar el desarrollo de la sepsis. La primera se debe a una respuesta inflamatoria del huésped excesiva o descontrolada, llamada hipótesis "proinflamatoria" la cual se centra con el concepto del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), la cual, ha sido de las más estudiadas. Sin embargo, un gran número de ensayos clínicos dirigidos a la inhibición de varios componentes de esta supuesta respuesta inflamatoria excesiva han fracasado, lo que ha generado el desarrollo de hipótesis alternativas. Una de estas hipótesis alternativas establece que la sepsis no es el resultado de una inflamación excesiva, sino más bien de respuestas antiinflamatorias fallidas. En esta hipótesis alternativa, existe un fallo directo del Síndrome de Respuesta Antiinflamatoria Compensatoria (CARS), que posteriormente permite respuestas proinflamatorias no controladas. Finalmente, junto con el CARS está el concepto de "Inmunoparálisis", que resulta en la tercera hipótesis para explicar las manifestaciones clínicas de la sepsis, que permite posteriormente respuestas proinflamatorias no controladas (23).

La hipótesis de la inmunoparálisis postula que la sepsis no genera una respuesta de mucha o poca inflamación, sino más bien expresa una forma de inmunodeficiencia adquirida, que conlleva a una incapacidad para eliminar eficazmente los patógenos y sus productos, provocando una infección directa en los tejidos y órganos (24).

El papel fundamental del sistema inmunológico es detectar, contener y erradicar a los patógenos. El primer paso en este proceso implica el reconocimiento de los Patrones Moleculares Asociados a Patógenos (PAMP). Ejemplos de PAMP incluyen lipopolisacáridos de la pared celular de bacterias Gram negativas, ácido lipoteicoico de la pared celular de bacterias Gram positivas, mananos de la pared celular de las levaduras, ARN bicatenario de virus. La familia de receptores tipo toll (TLR) son un

grupo de Receptores de Reconocimiento de Patrones (PRR) encargados de reconocer estos PAMP, por ejemplo TLR-4 reconoce lipopolisacárido, mientras que TLR-2 reconoce ácido lipoteico (25).

El reconocimiento de los PAMP conduce a la activación del sistema inmunológico en forma de fagocitosis, proliferación y producción/secreción de citocinas. Las citocinas cumplen funciones de dirigir y amplificar la respuesta inmune innata y adaptativa. Sin embargo, si este proceso se desregula, esta misma producción de citocinas, puede conducir inadvertidamente a la autolesión del huésped (26).

El $TNF\alpha$ es quizás la citocina mejor estudiada relacionada causalmente con la sepsis. Los efectos proinflamatorios del TNF incluyen la adhesión a las células endoteliales de los leucocitos, la transformación a un fenotipo procoagulante, la inducción de la óxido nítrico sintasa (NOs) así como su funcionamiento como una citocina "temprana", induciendo la cascada posterior de mediadores y citocinas, generando la respuesta séptica (27).

IL-1b tiene muchas propiedades biológicas similares a las del $TNF\alpha$ y también se considera una citocina temprana importante en la respuesta a la sepsis. IL-1b conduce a la activación de células inflamatorias e inmunes a través de las vías NF- κ B y MAPK (28).

La expresión de IL-6 depende en gran medida de $TNF\alpha$ e IL-1b y se encuentra constantemente elevada durante el curso de la sepsis. La IL-6 es una citocina pleiotrópica que posee una serie de funciones, incluida la conducción de la respuesta de fase aguda en hepatocitos, diferenciación de células mieloides, estimulación de la producción de inmunoglobulinas y la proliferación de células T. Debido a que el aumento de los niveles de IL-6 se han correlacionado con la mortalidad en el contexto de la sepsis, ha habido interés en usar IL-6 como un biomarcador de estratificación de riesgo (26).

La IL-10 es la citocina antiinflamatoria mejor estudiada y más conocida. La IL-10 antagoniza los efectos proinflamatorios de otras citocinas, inhibiendo la expresión

de citocinas como $TNF\alpha$, IL-1b e IL-8 y puede inhibir la expresión de moléculas de adhesión. Además, la IL-10 puede "desactivar" los monocitos regulando negativamente la expresión de las moléculas de superficie del complejo principal de histocompatibilidad (MHC). Por tanto, la IL-10 tiene varias propiedades interesantes que podrían aprovecharse terapéuticamente para limitar la inflamación excesiva durante la sepsis. Esta consideración teórica debe ser atemperada por la capacidad de IL-10 para desactivar monocitos y, por lo tanto, perjudicar la capacidad de eliminar adecuadamente la infección (29).

Tratamiento general del choque.

El tratamiento inicial del choque es común en casi todos los tipos, iniciando por el ABCDE.

Así, los objetivos del tratamiento son reponer una adecuada vía aérea, oxigenación y ventilación, circulación (definida como una perfusión sistémica y presión arterial adecuadas) y una frecuencia cardiaca dentro de los límites de la normalidad.

La primera acción de la resucitación será la apertura y mantenimiento de la vía aérea. Se administrará oxígeno suplementario, inicialmente con dispositivos de alta entrega de O₂ y FiO₂ del 100% ajustándose ulteriormente para mantener una saturación de oxígeno (SO₂) del 100%. En las fases iniciales del manejo usaremos la SO₂ como guía, y en fases posteriores se deberá combinar la monitorización con la saturación central de oxígeno venoso (SvcO₂), que deberá mantenerse por encima del 70%. Se debe valorar la necesidad de intubación y ventilación mecánica invasiva del paciente en caso de que aumente su trabajo respiratorio, presente hipoventilación o un nivel de consciencia disminuido. En caso de intubación, debe garantizarse una buena carga de volumen intravascular y es recomendable la administración de inotrópicos por vía periférica (5).

Choque séptico.

Hablando específicamente del choque séptico, es una entidad, que a pesar de compartir con los diversos estados de choque el manejo inicial, difiere en algunas

situaciones al tener mecanismos fisiopatológicos variados, así como múltiples escenarios concomitantes.

Los niños con signos de sepsis pueden tener un estado mental significativamente deteriorado, lo que genera incapacidad para proteger sus vías respiratorias. En el choque séptico, el trabajo respiratorio puede representar hasta el 15-30% del consumo de oxígeno. Debido a que los niños con choque séptico también reciben grandes cantidades de líquido para restaurar el volumen intravascular en el contexto de una fuga capilar, tienen un mayor riesgo de desarrollar edema pulmonar. En consecuencia, la distensibilidad pulmonar disminuye y el trabajo respiratorio puede aumentar sustancialmente. Juntas, estas anomalías respiratorias a menudo requieren intubación orotraqueal y ventilación mecánica (30).

Con el desarrollo de una mayor permeabilidad vascular, el volumen intravascular se pierde al tercer espacio. Finalmente, la vasodilatación parcialmente relacionada con la producción excesiva de NO da como resultado un aumento anormal de la capacitancia vascular, lo que reduce el volumen intravascular efectivo. Cuando se sospecha sepsis, se debe obtener un acceso vascular y administrar 20 ml / kg de líquido isotónico, sin embargo en estado de choque se puede dificultar el obtener el mismo, por lo que el acceso intraóseo puede ser temporalmente la ruta principal para la infusión de volumen, medicamentos y productos sanguíneos. La administración de más de 60 ml/kg de líquido isotónico en la primera hora de reanimación se ha asociado con peores desenlaces (31).

Los fármacos cardiovasculares están indicados para el choque séptico refractario a líquidos. Los pacientes con choque séptico pueden presentarse con gasto cardíaco bajo y resistencia vascular sistémica elevada, gasto cardíaco alto y resistencia vascular sistémica baja, o gasto cardíaco bajo y resistencia vascular sistémica baja. Se cree que la incidencia de disfunción cardíaca inducida por sepsis en los niños es considerablemente más alta que en los adultos, y representa potencialmente hasta el 80% de los pacientes refractarios a los líquidos.

En la Reunión de ASAIO en 1982, Peter Kramer presentó un documento que describe el uso de la hemofiltración arteriovenosa en el manejo de la Lesión Renal

Aguda (LRA), el cual consistía en conectar un hemofiltro microporoso a la arteria femoral y la vena, y hacia fluir la sangre a través de ella a unos 100 ml/min, obteniendo litros de plasma filtrado el cual era reemplazado con soluciones cristaloides libres de solutos de desecho metabólico (Urea, Creatinina). Describía en dicha investigación que esto podría hacerse continuamente, evitando los cambios de volumen y otros problemas de la hemodiálisis intermitente (4).

De 1982-1986, la Hemofiltración Arterio-Venosa Continua (HAVC) se desarrolló en varios centros para el manejo de la IRA en pacientes críticamente enfermos con falla orgánica múltiple. En 1984, se demostró que la nutrición en la IRA era posible durante la HAVC. En 1986, mejoró la supervivencia del 9% al 38% con nutrición completa en la IRA, facilitada por CAVH (32).

Durante los próximos 30 años, la TRRLC se estudió ampliamente. La tecnología y la terminología se ampliaron para incluir Ultrafiltración Lenta Continua (CUF) para la eliminación de líquidos sin reemplazo, Hemodiálisis Arteriovenosa Lenta continua (HDAVLC) y Hemodiafiltración Arteriovenosa Lenta Continua (HDFAVLC). En 1986, el término Terapia de Reemplazo Renal Lenta Continua se aplicó a todos estos enfoques. La TRRLC se ha convertido en el pilar del manejo de la Insuficiencia Renal para los pacientes con falla orgánica múltiple en la UCI (33).

La TRRLC funcionó inicialmente con tecnología aplicada de máquinas de hemodiálisis. En las últimas cuatro décadas, las máquinas de TRRLC han evolucionado en dispositivos diseñados específicamente para pacientes en estado crítico. El acceso veno-venoso reemplazó al acceso arterial, y actualmente, las máquinas que brindan este apoyo pueden ofrecer cualquiera de estas modalidades de tratamiento acorde a la programación del clínico. La mortalidad de la IRA es ahora del 40 al 50% (34).

Se ha sugerido a la hemofiltración de alto volumen (HVHF) como un tratamiento adyuvante del choque séptico debido a su capacidad para eliminar de la sangre los mediadores pro y antiinflamatorios implicados en sepsis. Las membranas de hemofiltración tienen algunas propiedades de adsorción que permiten la captura de

moléculas de alto peso molecular en la propia membrana. Cuanto más propiedades de adsorción tenga la membrana de hemofiltración, más citocinas y mediadores inflamatorios pueden eliminarse de la circulación sanguínea (35).

Basado en el principio de convección, la HVHF resulta muy interesante en las fases iniciales del choque séptico. Múltiples estudios *in vitro* han demostrado que los filtros sintéticos utilizados en la hemofiltración pueden eliminar una gran cantidad de sustancias y mediadores inflamatorios implicados en la sepsis y el choque séptico, incluidos TNF- α , IL-1, IL-6, IL-8, IL-1a, factor activador plaquetario (PAF), óxido nítrico (NO), leucotrienos, prostaglandinas, tromboxanos y proteínas del complemento. Además, muchos estudios en animales han demostrado beneficios sobre la supervivencia en modelos endotoxémicos, y estudios recientes en humanos también han demostrado que la HVHF mejora la hemodinámica y tiende a mejorar la supervivencia de los pacientes sépticos. La adsorción es otro principio fisicoquímico que permite la eliminación de algunas moléculas a través de la propia membrana de hemofiltración a partir de la interacción con cargas iónicas. Este proceso es similar al que se utiliza en biología molecular con resinas de intercambio iónico. Las membranas de hemofiltración tienen propiedades de adsorción variables según la composición de la misma, inclusive pueden atrapar sustancias de peso molecular mayor al límite de la membrana (35).

Entre las muchas técnicas de adsorción emergentes, la TRRLC con la membrana Oxiris® logra una purificación sanguínea óptima con la adsorción de citocinas, endotoxinas y otros mediadores inflamatorios.

Malard y cols. encontraron de manera “*in vitro*” que, a diferencia de otros dispositivos utilizados actualmente en pacientes sépticos (Toray® y Cytosorb®), el filtro Oxiris® es capaz de eliminar las citocinas y la endotoxina. Esta importante acción antiinflamatoria se tradujo en una mejor respuesta hemodinámica, metabólica y respiratoria en los animales tratados con el filtro Oxiris® (36). Sin embargo, pocos estudios clínicos investigaron el efecto del filtro Oxiris® en pacientes sépticos, y muchos de ellos son series de casos u observacionales y

excluyen cualquier conclusión sobre la eficacia del dispositivo durante la sepsis/choque séptico (37). Sin embargo, muy recientemente, Broman en un ensayo clínico aleatorizado demostró que el filtro Oxiris® puede reducir la concentración de endotoxina o la IL-6 plasmática en pacientes sépticos sometidos a TRRLC, aunque este último efecto no fue superior al de la membrana AN69-ST (38). Turani y cols. en un estudio de casos y controles, informaron resultados similares en una población séptica con lesión renal aguda (39).

Estos datos confirman algunos estudios experimentales, en los que el filtro de Oxiris® mejoró la función renal y disminuyó la respuesta inflamatoria durante la sepsis. Además del AN69-ST, el filtro Oxiris® tiene una cantidad 3 veces mayor de recubrimiento de superficie de polietilenimina y una cantidad 10 veces mayor de heparina preinmovilizada. De esta manera, Oxiris® tiene una capacidad antitrombogénica, puede adsorber también endotoxinas y conservar su capacidad para adsorber citocinas. Por estas propiedades, la membrana adsorbente de Oxiris® puede ser muy útil para tratar la insuficiencia renal aguda durante la sepsis (39).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El estado de choque es una de las entidades más frecuentes de ingreso a una Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) en nuestro país, siendo clasificado en diversos tipos acorde a la etiología y fisiopatología, teniendo de esta manera: Choque hipovolémico (hemorrágico y no hemorrágico), choque distributivo (séptico, neurogénico, anafiláctico), choque obstructivo y choque cardiogénico.

Con el pasar de los años, han surgido nuevas tecnologías que nos han apoyado tanto en la mejora de la monitorización hemodinámica invasiva y no invasiva así como terapias coadyuvantes para el manejo del mismo.

Dentro de los mecanismos de eliminación usados en las terapias de sustitución renal lenta continua tenemos la convección y la adsorción, que se ha evidenciado en los últimos años la capacidad de eliminar mediadores inflamatorios del torrente sanguíneo, lo cual, aminora la respuesta inflamatoria al desechar del torrente sanguíneo moléculas de mediano peso como lo son las citocinas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

¿Es la TRRLC un tratamiento óptimo para la reducción del soporte vasoactivo-inotrópico así como la disminución de los valores de las variables hemodinámicas en pacientes pediátricos con estado de choque en la UTIP del Hospital Infantil Privado?

OBJETIVO GENERAL:

- Demostrar la correlación entre el uso de TRRLC y la disminución del Score Vasoactivo-Inotrópico y de los valores de las variables hemodinámicas a las 24 y 48 horas de iniciada la misma en los pacientes pediátricos con estado de choque admitidos en la UTIP del Hospital Infantil Privado.

OBJETIVOS PARTICULARES:

- Describir la tendencia numérica de las variables de inflamación durante la TRRLC.
- Caracterizar a la población pediátrica con estado de choque que desarrolla Lesión Renal Aguda sometida a TRRLC.
- Describir las principales indicaciones para el inicio de la TRRLC.
- Determinar los días de estancia en UTIP, así como la mortalidad a 28 días en los pacientes en los que se utilizó TRRLC.
- Describir las principales complicaciones presentadas durante el uso de la TRRLC.

HIPÓTESIS:

El uso de técnicas de TRRLC ayuda a la mejoría del estado de choque en pacientes pediátricos.

JUSTIFICACIÓN:

El uso de TRRLC en áreas críticas pediátricas en nuestro país se encuentra muy restringida por los recursos públicos tan limitados que se destinan a las Unidades de cada Institución.

Si bien su principal indicación es la Lesión Renal Aguda en pacientes críticamente enfermos, se ha visto en series de casos de pacientes adultos y, recientemente, por la pandemia de COVID-19 que azota al mundo (como uso de emergencia), que el uso de hemofiltración y adsorción con membranas especiales tratadas y recubiertas con polietilenimina (Oxiris®) genera una disminución en la respuesta inflamatoria y antiinflamatoria desreguladas que pueden estar presentes en múltiples escenarios clínicos (sepsis, choque séptico, tormenta de citocinas, síndrome de choque tóxico, síndrome de activación de macrófagos).

De esta manera, el realizar este estudio retrospectivo con el fin de evidenciar su potencial beneficio como terapia auxiliar en el manejo del Choque pediátrico medido mediante una disminución del Score Vasoactivo-Inotrópico, resulta un parteaguas en la investigación y seguimiento de este tipo de terapias en los pacientes pediátricos críticamente enfermos en el país, pudiendo disminuir la necesidad de fármacos vasoactivos, la duración de días de estancia en UTIP, así como reducir la mortalidad de estos pacientes.

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN:

Lugar de realización del estudio: Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica, del Star Médica Hospital Infantil Privado, Ciudad de México.

Diseño del estudio: Observacional, retrospectivo, analítico.

Población de estudio: Pacientes gravemente enfermos pediátricos ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, que tuvieron diagnóstico de choque, en el periodo de Enero del 2018- Junio 2021.

Tamaño de la muestra: Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Se obtuvo una muestra por conveniencia con todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión durante el periodo de estudio (42 meses).

Tipo de muestreo: No probabilístico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes de ambos géneros de 1 mes a 17 años de edad que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica con el diagnóstico de estado de choque, o lo desarrollaron durante su estancia y utilizaron medicamentos vasoactivos dentro del tratamiento del mismo.
- Uso de Terapia de Reemplazo Renal Lento Continuo (TRRLC) como parte del manejo de Insuficiencia Renal Aguda.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Expedientes con información incompleta para la recolección de datos.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes quienes no hayan completado al menos 48 horas de uso de TRRLC durante la recopilación de información o periodo de observación.

METODOLOGÍA DEL ESTUDIO:

- Se realizó revisión de la bibliografía con los tópicos actuales del tema.
- Se elaboró una hoja de recolección de datos con las variables de interés (anexo 1).
- Se identificó en el servicio de admisión y archivo clínico, los registros y expedientes de pacientes que cumplieran los criterios de ingreso.
- Se recabaron variables cualitativas (género, estado nutricional, estado de choque y tipo de membrana), así como cuantitativas (edad, peso, talla) con fines demográficos, y (Lactato, Índice de sobrecarga hídrica, creatinina, BUN, PCR, PCT, Leucocitos totales) como el resto de variables cuantitativas, en las cuales se recabaron sus valores al inicio de la TRRLC, a las 24 horas y a las 48 horas de la misma (cuadro 1).
- Se dividieron en tres grupos las variables a analizar, clasificándose como variables hemodinámicas (Score Vasoactivo-Inotrópico, Índice de Sobrecarga Hídrica, Lactato), variables renales (BUN, Creatinina) y variables de inflamación (PCR, PCT y cuenta leucocitaria) para valorar la respuesta a la TRRLC.
- Se recopiló la información de los expedientes clínicos en las hojas previamente diseñadas.
- Se realizó vaciado de la información en base de datos Protocolo TRRLC UTIP 2021 en sistema SPSS, para su análisis.
- Se realizó análisis descriptivo con frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, con búsqueda de correlaciones.

DEFINICIÓN DE VARIABLES:

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Categoría	Tipo de variable
Sexo	Condición orgánica, masculina o femenina, de los animales y las plantas (RAE, 2001).	Acta de nacimiento.	Cualitativa	Nominal
Estado nutricional	El estado nutricional es, el resultado del balance entre las necesidades y el gasto de energía alimentaria y otros nutrientes esenciales (FAO/OMS, 1992).	Clasificación de Waterlow.	Cualitativa	Ordinaria
Tipo de choque	Síndrome agudo que se caracteriza por una insuficiencia circulatoria generalizada que impide el correcto aporte de oxígeno a los tejidos (Fuhrman, 2021).	Valoración etiológica del mismo acorde a historia clínica del paciente (Séptico, Cardiogénico, Hipovolémico, Obstructivo).	Cualitativa	Nominal
Edad	Tiempo que ha vivido una persona, o ciertos animales o vegetales (RAE, 2001).	Historia clínica. Años y meses.	Cuantitativa	Continua
Peso	Fuerza con que la tierra atrae un cuerpo (RAE, 2001).	Historia clínica. Kilogramos.	Cuantitativa	Continua
Talla	Estatura o altura de las personas (RAE, 2001).	Historia clínica. Centímetros.	Cuantitativa	Continua
Score Vasoactivo-Inotrópico	Es la suma ponderada de todos los inotrópicos y vasoconstrictores administrados otorgando un valor numérico, que refleja el apoyo farmacológico del sistema cardiovascular (Koponem, 2019).	Revisión de registros clínicos de enfermería durante el periodo de observación, suma total acorde a cada fármaco cardiovascular utilizado.	Cuantitativa	Continua
Índice de sobrecarga hídrica	Valor expresado en porcentaje del balance positivo acumulado o una redistribución aguda de líquidos (Henríquez, 2013).	Revisión de registros clínicos de enfermería durante el periodo de observación. Porcentaje.	Cuantitativa	Continua
Lactato	Metabolito de la glucosa producido por los tejidos corporales en condiciones de suministro	Revisión de estudios gasométricos en el expediente clínico. mmol/L.	Cuantitativa	Continua

	insuficiente de oxígeno (Fuhrman, 2021).			
Creatinina	Producto final del metabolismo de la creatina que se encuentra en el tejido muscular y en la sangre de los vertebrados y que se excreta por la orina (Díaz, 1997).	Revisión de estudios de laboratorio en el expediente clínico. mg/dL.	Cuantitativa	Continua
BUN	Nitrógeno ureico en sangre. El nitrógeno ureico se forma producto del catabolismo de las proteínas (Díaz, 1997).	Revisión de estudios de laboratorio en el expediente clínico. mg/dL.	Cuantitativa	Continua
PCR	Proteína plasmática sintetizada en el hígado como respuesta a un proceso inflamatorio (Amezcuca, 2007).	Revisión de estudios de laboratorio en el expediente clínico. mg/dL.	Cuantitativa	Continua
PCT	Es el precursor de la hormona calcitonina. Esta sustancia se produce por múltiples células del cuerpo, generalmente en respuesta a infecciones bacterianas pero también cuando existe daño en los tejidos (Kaplan, 2001).	Revisión de estudios de laboratorio en el expediente clínico. ng/mL.	Cuantitativa	Continua
Leucocitos totales	Tipo de células sanguíneas producidas por la médula ósea, cuya función principal radica en la regulación de la inmunidad del ser humano (Hopkins, 1997).	Revisión de estudios de laboratorio en el expediente clínico. Celulas x mm ³ de sangre.	Cuantitativa	Continua

Cuadro 1: Variables estudiadas.

RESULTADOS:

Se revisaron los expedientes de los pacientes ingresados en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, se encontraron 19 que cumplían con los criterios de inclusión, se eliminaron 2 pacientes al no completar al menos 48 horas de uso de TRRLC. Se realizó una tabla con las características demográficas de los mismos (Tabla 1).

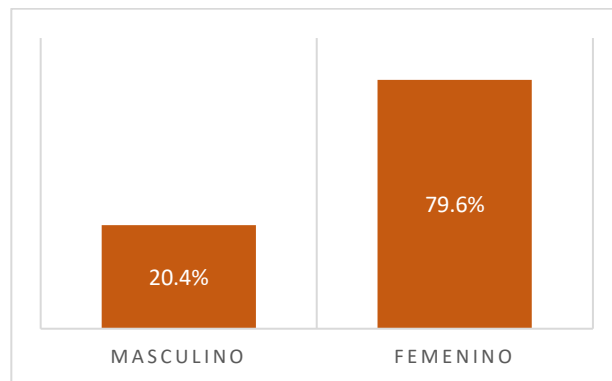
Variable	n= 17 (%)	p value
Género		0.358
Femenino	12 (70.6%)	
Masculino	5 (29.4%)	
Edad		0.454
<1 año	5 (29.4%)	
1-5 años	4 (23.5%)	
6-10 años	1 (5.9%)	
>11 años	7 (41.2%)	
Estado nutricional		0.114
Eutrófico	10 (58.8%)	
Obesidad	3 (17.6%)	
Desnutrición aguda	2 (11.7%)	
Desnutrición crónica agudizada	1 (5.9%)	
Desnutrición crónica armonizada	1 (5.9%)	
Comorbilidades		0.403
Ninguna	8 (47%)	
Cardiovasculares	1 (5.9%)	
Nefrológicas	1 (5.9%)	
Reumatológicas	1 (5.9%)	
Gastrointestinales	1 (5.9%)	
Neurológicas	2 (11.7%)	
Hematológicas	2 (11.7%)	
Respiratorias	1 (5.9%)	
Días de estancia		0.037
1-5 días	2 (11.7%)	
5-10 días	3 (17.6%)	
>10 días	12 (70%)	
Mortalidad a 28 días		0.48
Sí	4 (23.5%)	
No	13 (76.5%)	

Tabla 1: Datos demográficos.

Fuente: Base de datos Protocolo TRRLC UTIP 2021.

De 17 pacientes, 12 eran femeninos (70.6%), 5 masculinos (29.4%) (Gráfico 1), en cuanto al estado nutricional el 17.6% se encontró con algún grado de obesidad, el 58.8% con un estado nutricional óptimo, el 11.8% con algún grado de desnutrición aguda, el 5.9% con desnutrición crónica armonizada y el 5.9% restante con desnutrición crónica agudizada por la injuria del evento (Gráfico 2).

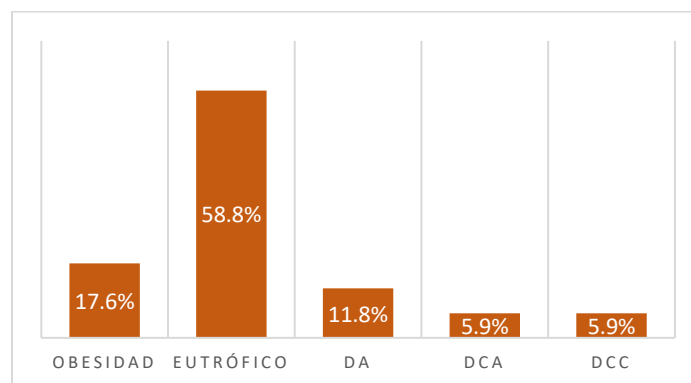
Gráfico No 1. Distribución por género.



Fuente: Base de datos Protocolo TRRLC UTIP 2021.

Gráfico No 2: Estado nutricional.

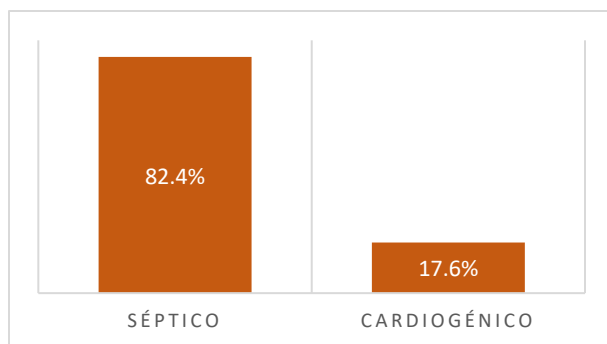
DA= Desnutrición aguda, DCA= Desnutrición crónica agudizada, DCC= Desnutrición crónica armonizada.



Fuente: Base de datos Protocolo TRRLC UTIP 2021.

Respecto al tipo de choque, los pacientes cursaron en un 82.4% (14) con choque séptico, el 17.6% (3) con etiología de choque cardiogénico (Gráfico 3).

Gráfico No 3: Tipo de choque.

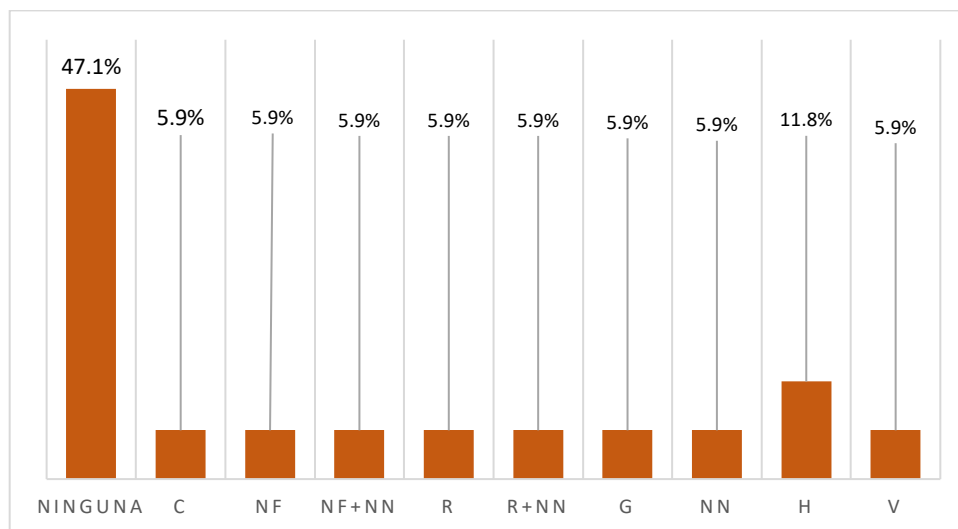


Fuente: Base de datos Protocolo TRRLC UTIP 2021.

La presencia de comorbilidades en los pacientes resultó muy heterogénea, con un 47.1% que previo a su ingreso era sano, un 5.9% con cardiopatías, 5.9% con patología renal, 5.9% con patología renal + Neurológica, 5.9% comorbilidad reumatológica, 5.9% enfermedad reumatológica + neurológica, 5.9% gastrointestinal, 11.8% hematológica y 5.9% patología ventilatoria (Gráfico 4).

Gráfico No 4: Enfermedades asociadas.

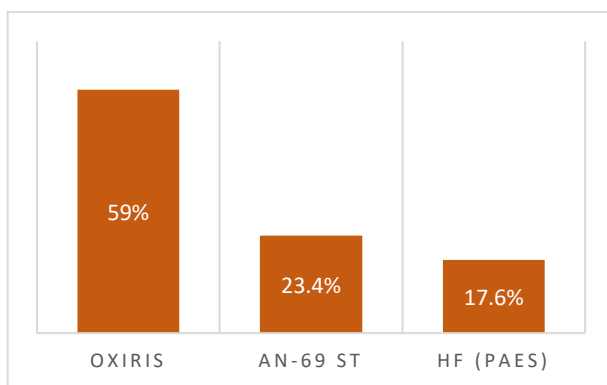
C= Cardiovascular, NF= Nefrológica, NN= Neurológica, R= Reumatológica, G= Gastrointestinal, H= Hematológica, V= Ventilatoria.



Fuente: Base de datos Protocolo TRRLC UTIP 2021.

La utilización de algún tipo de membrana es acorde a las necesidades y objetivos que se buscan con la terapia de reemplazo renal, siendo también un factor importante para su elección la superficie corporal del paciente, por lo que en nuestro estudio la distribución resultó heterogénea, con un 59% de los pacientes con membrana oXiris, 23.4% con membrana AN69-ST y un 17.6% con membranas HF (PAES).

Gráfico No 5: Membrana utilizada.

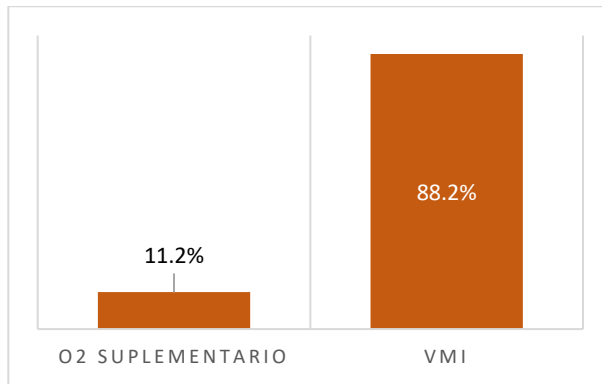


Fuente: Base de datos Protocolo TRRLC UTIP 2021.

El soporte ventilatorio que recibieron los pacientes se clasificó como aporte suplementario de oxígeno, Ventilación Mecánica No Invasiva (VMNI) y Ventilación Mecánica Invasiva (VMI), teniendo que el 88.2% de los pacientes se encontraba sometido a VMI, secundario a la gravedad del cuadro clínico y al estado de choque.

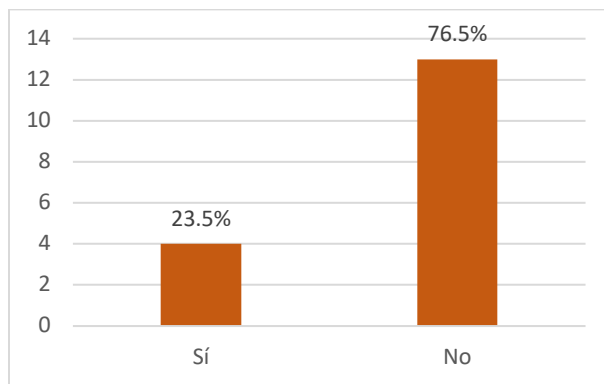
Finalmente, la sobrevivencia a 28 días en nuestro grupo de estudio fue del 76.5% (n= 13), presentándose 4 defunciones (23.5%), teniendo como causas de mortalidad el choque cardiogénico en 2 pacientes, choque séptico refractario en uno y la hemorragia pulmonar en el paciente restante.

Gráfico No 6: Soporte ventilatorio.



Fuente: Base de datos Protocolo TRRLC UTIP 2021.

Gráfico No 7: Mortalidad.



Fuente: Base de datos Protocolo TRRLC UTIP 2021.

Se realizó análisis estadístico multivariado, bivariado y no paramétrico con sistema SPSS en el cual se encontró que acorde al Test de Wilcoxon para dos muestras (variable dependiente a estudiar al inicio vs 24 horas o al inicio vs 48 horas) y mediante Test de Friedman para 3 muestras (variable dependiente a estudiar vs 24 y 48 horas), siendo 8 las variables sometidas a este análisis.

Para el Score Vasoactivo- Inotrópico, se encontró que el valor inicial comparado con el valor a las 24 horas (Media 23.78, DS \pm 27.2, $p= 0.003$), a las 48 horas (Media de 16.18, DS \pm 23.9, $p= 0.011$) y la correlación entre los 3 valores ($p= 0.0004$) generaba una disminución estadísticamente significativa, indicando que acorde a la

metodología usada en este estudio, el uso de Terapia de Reemplazo Renal ayuda a disminuir el Score Vasoactivo- Inotrópico.

Se midió el porcentaje de sobrecarga hídrica (al inicio, 24 y 48 horas), encontrándose que no existió disminución del valor a las 24 horas de iniciada la TRRLC ($p= 0.552$), sin embargo a las 48 horas sí se generó una disminución estadísticamente significativa de este porcentaje ($p= 0.034$), mientras que de manera global al aplicar el Test de Friedman comparando el compartimiento de la variable a las 24 y 48 horas permanecía sin una disminución con valor significativo ($p= 0.113$).

El valor de lactato inicial (3.988 ± 3.45 (0.6 – 13)) sometido a las mismas pruebas arrojó que a las 24 horas ($p= 0.028$), 48 horas (0.006) y la comparativa entre las tres ($p= 0.013$) tenía una disminución estadísticamente significativa, lo cual nos habla de la mejoría del estado hemodinámico reflejado como el aclaramiento de este.

La Creatinina fue otra variable de estudio de laboratorio, la cual obtuvo un valor inicial (1.43 ± 1.16 (0.4 – 4.5)), en donde la medición de los valores medios de la misma a las 24 horas ($p= 0.026$), 48 horas ($p= 0.007$) y la tendencia de las tres mediciones ($p= 0.001$) demuestra el aclaramiento adecuado de esta mediante la TRRLC, coincidiendo con la evaluación realizada al BUN, otra molécula de depuración renal, la cual comparada su valor medio al inicio (40.2 ± 27.5 (10 – 110)) disminuyó a las 24 ($p= 0.006$) y 48 horas ($p= 0.002$), manteniendo la tendencia durante las tres mediciones ($p= 0.0001$).

La realización de análisis estadístico en la medición de los valores de Proteína C Reactiva (PCR) ($p= 0.408$, $p= 0.469$, $p= 0.160$), procalcitonina (PCT) ($p= 0.381$, $p= 0.246$, $p= 0.101$) y cuenta leucocitaria total ($p= 0.182$, $p= 0.538$, $p= 0.220$) resultaron sin evidencia estadísticamente significativa de que la TRRLC resultara en alguna modificación de sus cifras a las 24 o 48 horas de su uso.

Finalmente, se buscó la correlación que existe entre las variables estudiadas y la mortalidad mediante el Coeficiente de Correlación de Spearman, encontrando que existía significancia entre esta y el valor del Lactato a las 48 horas ($p= 0.037$), así

como con el SVI al ingreso ($p= 0.048$). Se realizó regresión lineal a ambas variables sin encontrarse un valor de p con significancia (SVI $p= 0.618$, Lactato $p= 0.365$).

El resto de las variables no mostró correlación entre el cambio de sus valores con la mortalidad.

Tabla 2: Análisis estadístico no paramétrico.

Variables dependientes	Inicial	P value (I – 24h)	24 horas	P value (I – 48h)	48 horas	P value (I – 24h – 48h)
Score vasoactivo-inotrópico	38.8± 44.1 (0 – 164)	0.003	23.78± 27.2 (0 – 79.4)	0.011	16.18± 23.9 (0 – 85.5)	0.0004
Índice de sobrecarga (%)	11.63± 17.4 (0 – 57)	0.552	10.9± 16.8 (0 – 55)	0.034	8.66± 14.6 (0 – 50)	0.113
Lactato (mmol/L)	3.988± 3.45 (0.6 – 13)	0.028	2.44± 1.44 (0.7 – 5.8)	0.006	1.9± 0.89 (0.8 – 3.6)	0.013
Creatinina (mg/dL)	1.43± 1.16 (0.4 – 4.5)	0.026	1.06± 0.75 (0.2 – 3.1)	0.007	0.87± 0.73 (0.3 – 3.0)	0.001
BUN (mg/dL)	40.2± 27.5 (10 – 110)	0.006	28.3± 15.79 (10 – 76)	0.002	20.24± 9.72 (6 – 35)	0.0001
PCR	8.58± 9.93 (0.3 – 29)	0.408	9.34± 7.98 (0.3 – 27)	0.469	7.52± 7.11 (0.35 – 24.9)	0.160
PCT	142.3± 395.6 (0.8 – 1582)	0.381	67.6± 135.8 (1 – 429)	0.246	34.2± 60.6 (0.3 – 190)	0.101
Leucocitos (cels x mm³)	13.1± 7.24 (3.1 – 28.6)	0.182	16.2± 10.9 (5 – 41.5)	0.538	13.9± 11.77 (5.1 – 53.6)	0.220

DISCUSIÓN:

El uso de terapias de reemplazo renal en pediatría, como se ha revisado en el preámbulo de este estudio, es un tratamiento que día con día ha cobrado mayor vigencia y uso a pesar de la limitación de los recursos materiales en la mayoría de centros de este país.

El análisis descriptivo de las variables cualitativas nos arrojó que el 70.6% de los pacientes fueron mujeres, mientras que el 29.4% hombres, si bien hay un porcentaje amplio de diferencia entre ambos la etiología del choque y la necesidad de utilizar TRRLC no tiene relación directa con el sexo del paciente. De manera más heterogénea se presentan los grupos de edad de los pacientes, abarcando prácticamente todos los grupos etarios en pediatría (exceptuando a los recién nacidos que fueron excluidos de nuestro grupo de estudio), con lo cual podemos afirmar que esta estrategia de tratamiento es aplicable en cualquier rango de edad.

Se ha visto que respecto al estado nutricional la mayoría de los pacientes (58.8%) se encontraban con un estado óptimo al momento del uso de la Terapia, un 23.8% de los pacientes se encontraban con algún estado de depleción pero no se encontró relevancia estadística respecto a si estado nutricional deficiente influía en la mortalidad en nuestra serie de casos.

Las membranas de intercambio que se utilizan en las TRRLC han sido un tema de avance tecnológico en los últimos años, adaptándose con menores superficies de intercambio (y menor volumen sanguíneo de funcionamiento) para pacientes pediátricos más pequeños, de igual manera, con materiales con mayor biocompatibilidad que aminoran la respuesta inflamatoria exagerada generada por el contacto de la sangre con las superficies del circuito. En este contexto, el 59% de los pacientes utilizaron una membrana oXiris, recordando que es una membrana tipo AN69, que mantiene su propiedad de biocompatibilidad, tratada y lavada con PEI (Polietileneimina) que le brinda la capacidad de absorber endotoxinas y mediadores inflamatorios, así como recubierta con heparansulfato que disminuye la trombogenicidad. Si bien fue la más utilizada en nuestra muestra de pacientes, no

se encontró diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.393$) que este tipo de membrana disminuyera el Score vasoactivo-inotrópico de manera más efectiva que el resto de membranas (AN69-ST 23.4% y HF-PAES 17.6%).

No se puede hacer una comparación con las series de casos de adultos, en las cuales no se ha estudiado el impacto en la hemodinamia de los pacientes, si no más bien se ha estudiado la mejoría en los componentes de inflamación.

Se incluyó a todos los pacientes que utilizaran la TRRLC con algún tipo de choque, sin registrarse pacientes con choque obstructivo o hipovolémico, siendo que la historia natural de la enfermedad de éstos es una resolución rápida al tratar de emergencia la etiología sin necesidad de uso prolongado de fármacos cardiovasculares o terapias extracorpóreas, por lo que la mayoría de pacientes (82.4%) ingresó con diagnóstico de choque séptico, concordando con otras series pediátricas en las cuales también fue la principal causa de uso de TRRLC.

Dividimos en tres grupos las variables analizadas, clasificándose como variables hemodinámicas (Score Vasoactivo-Inotrópico, Índice de Sobrecarga Hídrica, Lactato), variables renales (BUN, Creatinina) y variables de inflamación (PCR, PCT y cuenta leucocitaria) para valorar la respuesta a la TRRLC.

El objetivo principal de este estudio fue valorar si la TRRLC disminuía el SVI, dado que es una manera objetiva de evaluar si este tipo de tratamientos mejoraba las condiciones hemodinámicas del paciente, teniendo como premisa que los pacientes estudiados se encontraban en estado de choque, con hipoperfusión generalizada y uso de fármacos cardiovasculares. Se encontró que el SVI disminuyó con significancia estadística ($p= 0.003$, $p= 0.011$, $p= 0.0004$) con el uso de la Terapia Renal a las 24 y 48 horas, siendo esto un fiel indicador de la mejoría de la hemodinamia del paciente al iniciar esta terapéutica, permitiendo mejorar las condiciones orgánicas, la perfusión sistémica y, aminorar los efectos adversos del uso de fármacos cardiovasculares a dosis elevadas.

Al buscarse la correlación entre el valor del SVI y la mortalidad se encontró que solo su valor al ingreso la tenía ($p= 0.048$), sin embargo en la regresión lineal ($p= 0.618$)

no se encontró asociación de las variables, por lo que no podemos establecer si una cifra elevada del SVI va a repercutir en mayor riesgo de mortalidad o, una cifra baja en disminución de la mortalidad del paciente, por lo que necesitamos mayor número de muestra para poder generar dicho enunciado.

De manera secundaria se analizó el aclaramiento de lactato, recordando que la medición de los niveles séricos de este son un indicador de hipoperfusión tisular en el contexto de un paciente que cursa con estado de choque, teniendo que cifras mayores a 2 mmol/L nos indican dicha situación de mala perfusión, así como que la falta de aclaramiento del mismo a las 24 horas del choque son un factor de mal pronóstico e incremento en la mortalidad (40), por lo que consideramos importante su análisis en este estudio, encontrándose que la TRRLC fue un excelente método para la disminución significativa de este a las 24 y 48 horas ($p= 0.028$, $p= 0.006$, $p= 0.013$), con un media final de 1.9 ± 0.89 , que nos habla incluso de valores dentro de la normalidad.

Concordando con esto, mediante la prueba de Rho de Spearman se encontró que el aclaramiento del valor del Lactato a las 48 horas (1.9 ± 0.89 ($0.8 - 3.6$)) correlacionaba con una disminución en la mortalidad a 28 días ($p= 0.048$), teniendo como media una cifra de 1.9 mmol/L en estos pacientes. Esta información concuerda con lo reportado en la literatura internacional, en la que se ha demostrado que el aclaramiento a las 6-24 horas de identificado el choque se asocia con disminución del riesgo de mortalidad (40).

El Índice de Sobrecarga Hídrica (ISH) es un marcador que se asociado de manera independiente al incremento en la mortalidad de los pacientes ingresados en las Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica inicialmente considerando cifras $>10\%$ a las 72 horas de ingreso como asociadas, sin embargo, últimas revisiones (41) (42) han mostrado que la sobrecarga temprana (definida como $>5\%$ a las 24 horas del ingreso a la UTIP) incrementan la mortalidad, la Lesión Renal Aguda y la Falla Multiorgánica. Acorde a nuestra revisión, la media del ISH inicial a la TRRLC fue 11.63 ± 17.4 , en donde a las 24 horas no nos arrojó ningún valor significativo en su reducción con el uso de la TRRLC ($p= 0.552$), sin embargo a las 48 horas con una

media de 8.66 ± 14.6 ($p= 0.034$) se evidenció que sí se logró una reducción estadísticamente significativa de la sobrecarga hídrica. Esta falta de significancia en la disminución del ISH a las 24 horas se correlacionó con la inestabilidad hemodinámica de los pacientes sometidos a esta Terapia en las primeras horas, que generó disminución en los flujos sanguíneos y en el volumen de extracción de líquido durante su uso, mejorando una vez que se logró estabilizar al paciente en las siguientes horas. Si bien el valor medio se mantuvo por arriba de 5% a las 24 y 48 horas, no existió correlación entre la persistencia de estos valores e incremento en la mortalidad, lo cual puede estar influenciado por el uso de la TRRLC, sin embargo, nuestra muestra es pequeña para poder emitir esta afirmación.

En cuanto a los marcadores renales como la Creatinina, como bien era esperado durante el uso de la TRRLC, su valor disminuyó de manera significativa a las 24 y 48 horas ($p= 0.026$, $p= 0.007$, $p= 0.001$), obteniéndose resultados similares con el BUN ($p= 0.006$, $p= 0.002$, $p= 0.0001$), por lo que la efectividad para la depuración de moléculas de bajo y mediano peso molecular mediante la terapia extracorpórea se mantuvo con un funcionamiento efectivo, aminorando los efectos cardiovasculares deletereos de las alteraciones electrolíticas, con lo cual, de manera indirecta también contribuye a la mejora de la hemodinamia de los pacientes.

No se encontró correlación entre la disminución de las cifras de BUN y Creatinina con la mortalidad, sin embargo, el uso de una TRRLC adecuada va a mejorar de manera sustancial las cifras de los marcadores renales, por lo que encontrar sus valores bajos a las 24 o 48 horas no traducen la repercusión directa sobre la mortalidad como es esperado, ya que la misma se ve directamente influenciada por otras variables ya comentadas.

Se ha descrito en series de adultos (43) que el uso de membranas tratadas con PEI así como recubiertas con Heparina generan mayor biocompatibilidad y disminución de mediadores inflamatorios (Endotoxina, Lipopolisacárido, IL-6, IL-1, TNF- α) a las 24 horas de iniciadas las terapias, mostrando mayor disminución con el uso de membranas Oxiris que con membranas AN69-ST. No se encontró evidencia de la

monitorización de dichos biomarcadores en series pediátricas. No fue posible realizar el seguimiento de dichas variables en nuestro estudio asociado a las limitaciones por ser un estudio observacional, retrospectivo y que no contó con los insumos necesarios para estas mediciones, por lo que, si bien no son directamente marcadores de inflamación, se midieron las cifras al inicio, 24 y 48 horas de Proteína C Reactiva ($p= 0.408$, $p= 0.469$, $p= 0.160$), Procalcitonina ($p= 0.381$, $p= 0.246$, $p= 0.101$) y Leucocitos totales ($p= 0.182$, $p= 0.538$, $p= 0.220$), en donde no se encontró ninguna significancia estadística respecto al descenso de dichos marcadores con el uso de la TRRLC, secundariamente se realizó el análisis únicamente con los pacientes que utilizaron membrana Oxiris (59%) sin encontrarse significancia estadística ($p= 0.354$) en que dicha membrana disminuyera los biomarcadores inflamatorios estudiados.

No obstante, como ya se comentó, las variables que se utilizaron en nuestro estudio no fueron las descritas en la bibliografía internacional (IL-1, IL-6, TNF- α y endotoxina), resultando muy inespecíficas, pudiendo existir múltiples factores que hayan incrementado los niveles de Proteína C Reactiva, Procalcitonina y la cuenta leucocitaria total, por lo que se espera en futuras revisiones poder incluir la medición de dichos marcadores.

CONCLUSIONES:

El uso de TRRLC es un tratamiento no solo eficaz para sustituir la función renal comprometida de los pacientes pediátricos, si no también mejora la hemodinamia y la función cardiovascular de los pacientes en estado de choque manifestado indirectamente en la disminución del soporte vasopresor o inotrópico desde las 24 horas de iniciada. Por las características del estudio no se puede establecer si el uso de esta terapia se asocia a disminución de la mortalidad, hacen falta más ensayos para determinar este potencial beneficio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

De acuerdo con el Reglamento de Investigación de la Ley General de Salud, este estudio se consideró sin riesgo ya que implica la revisión de expedientes por lo que no requiere consentimiento informado, la información obtenida será utilizada únicamente con propósitos de investigación y será manejada en forma confidencial.

LIMITACIÓN DEL ESTUDIO:

La mayor limitante es el carácter retrospectivo del estudio, no pudiendo ajustar las variables, de igual manera si bien no existen estudios pediátricos amplios con el uso de TRRLC el tamaño de la muestra resulta reducido.

La falta de acceso a la medición de biomarcadores de inflamación ya sea por el costo o por el tiempo de espera para un resultado debido a no contarse con los insumos en nuestra Unidad hospitalaria para su medición no permitió ser considerados en este estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Medicine*. 2017;43(3).
2. Cecconi M, de Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*. 2014;40(12).
3. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, et al. Vasoactive-inotropic score is associated with outcome after infant cardiac surgery: An analysis from the pediatric cardiac critical care consortium and virtual PICU system registries. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2014;15(6).
4. Bartlett RH. The origins of continuous renal replacement therapy. Vol. 64, *ASAIO Journal*. 2017.
5. Concepción MN, Pascual AC. PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS EN URGENCIAS DE PEDIATRÍA. Sociedad Española de Urgencias de Pediatría. 2019.
6. McKiernan CA, Lieberman SA. Circulatory shock in children: An overview. Vol. 26, *Pediatrics in Review*. 2005.
7. Batton B, Martin R, Kim MS, Armsby C. Neonatal shock: Management. *UpToDate*. 2020;
8. Fink MP. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. Vol. 6, *Critical Care*. 2002.
9. Kenny GP, Notley SR, Gagnon D. Direct calorimetry: a brief historical review of its use in the study of human metabolism and thermoregulation. Vol. 117, *European Journal of Applied Physiology*. 2017.
10. Geerts BF, Aarts LP, Jansen JR. Methods in pharmacology: Measurement of cardiac output. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 2011;71(3).
11. Ducrocq N, Kimmoun A, Levy B. Lactate or ScvO₂ as an endpoint in resuscitation of shock states? Vol. 79, *Minerva Anestesiologica*. 2013.
12. Hatherill M, McIntyre AG, Wattie M, Murdoch IA. Early hyperlactataemia in critically ill children. *Intensive Care Medicine*. 2000;26(3).
13. Scott HF, Donoghue AJ, Gaieski DF, Marchese RF, Mistry RD. The utility of early lactate testing in undifferentiated pediatric systemic inflammatory response syndrome. *Academic Emergency Medicine*. 2012;19(11).

14. Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, Katz NM, Seneff MG, Shah M. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest*. 2004;126(6).
15. Brierley J, Peters MJ. Distinct hemodynamic patterns of septic shock at presentation to pediatric intensive care. *Pediatrics*. 2008;122(4).
16. Donati A, Tibboel D, Ince C. Towards integrative physiological monitoring of the critically ill: From cardiovascular to microcirculatory and cellular function monitoring at the bedside. Vol. 17, *Critical Care*. 2013.
17. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, et al. The American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock: Executive Summary. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2017;18(9).
18. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: Meta-analysis of randomized clinical trials. Vol. 294, *Journal of the American Medical Association*. 2005.
19. Gingham C, Beladan CC, Iancu M, Calin A, Popescu BA. Respiratory maneuvers in echocardiography: A review of clinical applications. *Cardiovascular Ultrasound*. 2009;7(1).
20. Carcillo JA, Pollack MM, Ruttimann UE, Fields AI. Sequential physiologic interactions in pediatric cardiogenic and septic shock. *Critical Care Medicine*. 1989;17(1).
21. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, Carcillo JA. Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics*. 1998;102(2).
22. Bruins MJ, Deutz NEP, Soeters PB. Aspects of organ protein, amino acid and glucose metabolism in a porcine model of hypermetabolic sepsis. *Clinical Science*. 2003;104(2).
23. Hotchkiss RS, Karl IE. *The Pathophysiology and Treatment of Sepsis*. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(2).
24. Hotchkiss RS, Coopersmith CM, McDunn JE, Ferguson TA. The sepsis seesaw: Tilting toward immunosuppression. Vol. 15, *Nature Medicine*. 2009.
25. Tapping RI. Innate immune sensing and activation of cell surface Toll-like receptors. Vol. 21, *Seminars in Immunology*. 2009.
26. Akira S, Taga T, Kishimoto T. Interleukin-6 in biology and medicine. *Advances in Immunology*. 1993;54.

27. Echtenacher B, Freudenberg MA, Jack RS, Männel DN. Differences in innate defense mechanisms in endotoxemia and polymicrobial septic peritonitis. *Infection and Immunity*. 2001;69(12).
28. Cavalli G, Koenders M, Kalabokis V, Kim J, Tan AC, Garlanda C, et al. Treating experimental arthritis with the innate immune inhibitor interleukin-37 reduces joint and systemic inflammation. *Rheumatology (United Kingdom)*. 2016;55(2).
29. Moore KW, de Waal Malefyt R, Coffman RL, O'Garra A. Interleukin-10 and the interleukin-10 receptor. Vol. 19, *Annual Review of Immunology*. 2001.
30. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, Cornell T, Decaen A, Deymann A, et al. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Critical Care Medicine*. 2009;37(2).
31. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Medicine*. 2013;39(2).
32. Stott RB, Ogg CS, Cameron JS, Bewick M. WHY THE PERSISTENTLY HIGH MORTALITY IN ACUTE RENAL FAILURE ? *The Lancet*. 1972;300(7767).
33. Paganini EP, Suhoza K, Swann S, Golding L, Nakamoto S. Continuous renal replacement therapy in patients with acute renal dysfunction undergoing intraaortic balloon pump and/or left ventricular device support. *ASAIO transactions / American Society for Artificial Internal Organs*. 1986;32(1).
34. Swartz RD, Bustami RT, Daley JM, Gillespie BW, Port FK. Estimating the impact of renal replacement therapy choice on outcome in severe acute renal failure. *Clinical Nephrology*. 2005;63(5).
35. Rimmelé T, Assadi A, Cattenoz M, Desebbe O, Lambert C, Boselli E, et al. High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in septic pigs. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2009;24(2).
36. Malard B, Lambert C, Kellum JA. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Medicine Experimental*. 2018;6(1).
37. Shum HP, Chan KC, Kwan MC, Yan WW. Application of endotoxin and cytokine adsorption haemofilter in septic acute kidney injury due to Gram-negative bacterial infection. *Hong Kong Medical Journal*. 2013;19(6).

38. Broman ME, Hansson F, Vincent JL, Bodelsson M. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study. PLoS ONE. 2019;14(8).
39. Turani F, Barchetta R, Falco M, Busatti S, Weltert L. Continuous renal replacement therapy with the adsorbing filter oxiris in septic patients: A case series. Blood Purification. 2019;47(Suppl3).
40. Oliveros-Rodríguez H, Estupiñán-López R, Rodríguez-Gómez J. Mediciones seriadas del lactato y su validez predictiva de la mortalidad temprana en los pacientes con politrauma que ingresan a la unidad de cuidado intensivo. Revista Colombiana de Anestesiología. 2017 Jul;45(3).
41. Chen J, Li X, Bai Z, Fang F, Hua J, Li Y, et al. Association of Fluid Accumulation with Clinical Outcomes in Critically Ill Children with Severe Sepsis. PLOS ONE. 2016 Jul 28;11(7).
42. Li Y, Wang J, Bai Z, Chen J, Wang X, Pan J, et al. Early fluid overload is associated with acute kidney injury and PICU mortality in critically ill children. European Journal of Pediatrics. 2016 Jan 24;175(1).
43. Lumlertgul N, Srisawat N. The haemodynamic effects of oXiris haemofilter in septic shock patients requiring renal support: A single-centre experience. The International Journal of Artificial Organs. 2021 Jan 11;44(1).