



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE POSGRADO**

**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DE
IXTAPALUCA**

**UTILIDAD DE LA HEMODIAFILTRACIÓN VENO-VENOSA
CONTINUA PARA DISMINUIR FACTORES
INFLAMATORIOS EN SEPSIS**

T E S I S

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
MEDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA
CRITICA**

P R E S E N T A:

MARTHA ISABEL CORTEZ RUIZ

Facultad de Medicina



**DIRECTORES DE TESIS:
DR. ALFREDO ARELLANO RAMIREZ
DRA. BLANCA ESTELA HERRERA
MORALES**

**ASESORA METODOLÓGICA:
M. EN C. MARIANA JARQUÍN MARTÍNEZ**

IXTAPALUCA, ESTADO DE MÉXICO, 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.

ÍNDICE

1. Resumen	1
2. Marco Teórico	2
3. Planteamiento del problema	5
4. Justificación	6
5. Objetivos	7
5.1. Objetivo general	7
5.2. Objetivos específicos	7
6. Hipótesis	8
7. Metodología	9
7.1. Tipo de estudio	9
7.2. Población	9
7.3. Criterios de inclusión	9
7.4. Criterios de exclusión	9
7.5. Criterios de eliminación	9
8. Definición de variables	10
9. Resultados	13
10. Discusión	41
11. Bibliografía	45

RESUMEN

La sepsis es un síndrome clínico que resulta de una respuesta inflamatoria desregulada del huésped a la infección, en el 2017 se estimó que 48.9 millones de casos representaron 11 millones de muertes alrededor del mundo (19.7%) representando altos costos hospitalarios y morbimortalidad a corto y largo plazo. En la actualidad el tratamiento gira en torno al diagnóstico temprano, la administración de antimicrobianos, el soporte hemodinámico con líquidos y vasopresores y el control de la fuente mediante el drenaje y la eliminación del patógeno incitador. A pesar de los avances recientes, el manejo integral y el soporte multiorgánico otorgado en la unidad de cuidados intensivos, la mortalidad de dicha patología continúa siendo alta.(1) El auge de las terapias de depuración extracorpórea sigue en crecimiento sin embargo a pesar de que se ha demostrado que durante la hemodiafiltración veno-venosa continua existe modificación de los factores inmunomoduladores, su relación con una disminución significativa de los mismos sigue sin determinarse por lo que continúa siendo un área de oportunidad por explorar en el manejo de la sepsis y shock séptico. un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal con la población de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca obteniendo una muestra de 26 pacientes con choque séptico tratados terapia de depuración extracorpórea en modalidad hemodiafiltración veno-venosa continua en los cuales se observó una disminución significativa de células inflamatorias (leucocitos 14.98 ± 6.95 ; p 0.012) Neutrófilos (13.19 ± 6.84 ; p 0.087) y una clara disminución de requerimiento de norepinefrina 24 horas posteriores al inicio de la misma. Es necesario diseñar estudios de otra modalidad metodológica para la validación y aceptación del inicio de la terapia de depuración extracorpórea con hemodiafiltración veno-venosa continua en el contexto de choque séptico .

MARCO TEORICO

La sepsis debe definirse como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta desregulada del huésped a la infección. Para la estandarización clínica, la disfunción orgánica puede definirse mediante un aumento de 2 puntos o más en la evaluación secuencial de insuficiencia orgánica (SOFA), que se asocia con una mortalidad hospitalaria superior al 10 %. El shock séptico debe definirse como un subconjunto de la sepsis en el que anomalías metabólicas, celulares y circulatorias particularmente profundas se asocian con un mayor riesgo de mortalidad. Los pacientes con shock séptico pueden identificarse clínicamente por el requerimiento de vasopresores para mantener una presión arterial media de 65 mmHg o más y un nivel de lactato sérico mayor de 2 mmol/L (>18 mg/dL) en ausencia de hipovolemia. (1)

El primer paso del proceso infeccioso es el reconocimiento del patógeno por parte del sistema inmunitario. Todos los patógenos exhiben en su superficie componentes específicos, conocidos como patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP), como las endotoxinas expresadas por bacterias Gram-negativas. Durante la infección, los PAMP son reconocidos por el receptor de reconocimiento de patrones expresado en la superficie de las células inmunitarias. Esta señal activa los leucocitos e induce la síntesis de citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral alfa, interleucina-1 (IL-1), IL-6, IL-8 e IL-10. La liberación masiva de citoquinas en la sangre se ha descrito como una "tormenta de citoquinas" y se cree que es responsable de las principales disfunciones de los órganos. Las células huésped lesionadas expresan en su superficie patrones moleculares asociados al daño (DAMP), como la proteína highmobility-group-box-1 (HMGB1). Los DAMP pueden liberarse en la circulación y son reconocidos por el receptor de reconocimiento de patrones, lo que mejora la activación de los leucocitos y la síntesis de citoquinas, alimentando el círculo vicioso del proceso inmunoinflamatorio descontrolado. Después de la tormenta inicial de citocinas, se produce un estado de inmunoparálisis, que contribuye a la mayoría de las muertes asociadas a la sepsis debido a infecciones asociadas a la atención de la salud y reactivaciones virales. Abordar la respuesta inmune desequilibrada a la infección ha

sido un desafío terapéutico durante muchos años. Sin embargo, una mejor comprensión de los mecanismos subyacentes a la sepsis ha permitido desarrollar nuevas terapias inmunológicas para modular el proceso inflamatorio. Se han obtenido resultados prometedores con nuevas moléculas como la IL-7 humana recombinante. Otro enfoque consiste en eliminar un amplio espectro inespecífico de mediadores inflamatorios. Esto ahora es posible, gracias a los avances industriales y al desarrollo de dispositivos extracorpóreos de purificación de sangre. La mayoría de estas técnicas extracorpóreas interfieren en un paso particular del complejo proceso inmunológico, pero algunas de ellas pueden tener 2 o más objetivos.

Se han desarrollado varias hipótesis para explicar sus efectos. Primero, pueden disminuir las concentraciones de citocinas por debajo de un "umbral tóxico" para limitar los efectos nocivos locales de las citocinas. Otros autores han planteado la hipótesis de que, debido a un gradiente de concentración restaurado, la disminución de las concentraciones sanguíneas de citoquinas podría promover la quimiotaxis de los leucocitos hacia el tejido infectado donde las concentraciones de citoquinas son más altas. Otro objetivo de las técnicas de purificación de la sangre es la inhibición del desencadenante de la cascada inmunoinflamatoria. Por lo tanto, el objetivo es eliminar patógenos o PAMP como las endotoxinas antes de que activen los leucocitos.

Finalmente, la modulación del proceso inmunitario puede involucrar directamente a los leucocitos, ya sea a través de su eliminación directa o a través de una reprogramación de las células inmunitarias (modulación de la expresión de marcadores de superficie, mejora de la capacidad presentadora de antígenos).(2)

La depuración de sangre extracorpórea se propone como una terapia adyuvante para la sepsis, con el objetivo de controlar la desregulación asociada del sistema inmunitario, que se sabe que induce disfunciones orgánicas.

Se han desarrollado diferentes terapias para abordar ciertos pasos de la desregulación inmunitaria. La mayoría de los dispositivos de depuración de extracorporea disponibles

se centran en un solo objetivo, depurar las endotoxinas que desencadena la cascada inmunitaria o la tormenta de citocinas que causa daños en los órganos.

La membrana AN69 se desarrolló en Francia y se comercializó por primera vez en 1969. Está compuesta por un copolímero que combina moléculas de acrilonitrilo y metalilsulfonato de sodio. Debido a los grupos sulfonato, la membrana tiene una carga muy negativa y es capaz de adsorber las citocinas a través de sus residuos catiónicos. Esta membrana exhibe una arquitectura microporosa simétrica con una estructura de hidrogel. Este último permite la adsorción de citoquinas dentro de la totalidad de la membrana, mejorando la capacidad de adsorción general. En un modelo canino de shock endotóxico, CVVH con una membrana de poliacrilonitrilo mejoró el rendimiento cardíaco en comparación con una membrana de polisulfona (PS) que no tiene propiedades de adsorción.(3) (2)

Este efecto positivo se atribuyó a una adsorción más eficaz de los mediadores inflamatorios. Un estudio previo informado por Kellum et al. apoyaron esta hipótesis ya que informaron la supresión del aumento esperado del nivel sanguíneo de IL-6 después de la inducción de peritonitis en roedores tratados con una membrana AN69. Es importante destacar que el contacto entre la sangre y la superficie de la membrana puede inducir la generación de bradicinina, que puede ser responsable de hipotensión grave, particularmente en pacientes tratados con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. (2)

Destaca el papel crucial de la respuesta inmunitaria excesiva o desequilibrada del huésped durante la sepsis. Junto con los antibióticos, el manejo de la disfunción orgánica y el tratamiento quirúrgico si es necesario, se pueden proponer varias terapias de depuración extracorpórea como tratamientos complementarios diseñados para modular la respuesta inflamatoria. Sin embargo, estas técnicas siguen siendo objeto de controversia debido a la falta de ensayos controlados aleatorios multicéntricos que confirmen su relevancia clínica.

Planteamiento del problema

La sepsis es un síndrome clínico que resulta de una respuesta inflamatoria desregulada del huésped a la infección, en el 2017 se estimó que 48.9 millones de casos representaron 11 millones de muertes alrededor del mundo (19.7%) representando altos costos hospitalarios y morbimortalidad a corto y largo plazo. En la actualidad el tratamiento gira en torno al diagnóstico temprano, la administración de antimicrobianos, el soporte hemodinámico con líquidos y vasopresores y el control de la fuente mediante el drenaje y la eliminación del patógeno incitador. A pesar de los avances recientes, el manejo integral y el soporte multiorgánico otorgado en la unidad de cuidados intensivos, la mortalidad de dicha patología continúa siendo alta.(1)

Justificación

Según lo propuesto por el 3er consenso de sepsis y shock séptico surge una mejora en el entendimiento de la fisiopatología de la sepsis destacando con un papel fundamental la respuesta inmunitaria excesiva o desequilibrada del huésped, convirtiéndose ésta en un desafío terapéutico y abriendo la puerta para terapias de depuración extracorpórea que logren disminuir la concentración de citocinas inflamatorias y proinflamatorias logrando así la modulación del proceso inmunitario y consecuentemente la disminución en el desarrollo de falla orgánica y muerte. Con el creciente auge de las terapias de depuración extracorpórea surgen múltiples opciones para la elección de dicha terapia basadas principalmente en las características específicas de cada membrana, sin embargo, en nuestra unidad hospitalaria y a nivel nacional debido a los altos costos de membranas mayormente especializadas, contamos con la membrana AN69 ST la cual a demostrado tener utilidad para la disminución de citocinas inflamatorias (4) siendo ésta infravalorada, surgiendo así la inquietud de este trabajo con la intención de definir su utilidad en la disminución de los niveles de citocinas proinflamatorias en un medio sin acceso a membranas estrictamente diseñadas para eliminación de las mismas o endotoxinas como oXiris o CytoSorb.

OBJETIVO GENERAL

1.- Determinar la disminución de factores inflamatorios en pacientes con sepsis y shock séptico tratados con terapia de depuración extracorpórea con membrana AN69 ST

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.- Determinar nivel de factores inflamatorios de pacientes con sepsis o shock séptico previo al tratamiento de depuración extracorpórea con membrana AN69 ST

2.- Determinar nivel de factores inflamatorios en pacientes con sepsis o shock séptico posterior al inicio de tratamiento de depuración extracorpórea con membrana AN69 ST

3.- Determinar utilidad del tratamiento de depuración extracorpórea con membrana AN69 ST en la disminución del uso de vasopresores.

HIPOTESIS

En pacientes con sepsis o shock séptico tratados con terapia de depuración extracorpórea con membrana AN69 ST disminuyen significativamente los niveles de factores inflamatorios

METODOLOGÍA

Se propone la realización de un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal con la población de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Se analizarán los expedientes clínicos de la población usuaria del servicio de terapia intensiva del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca del 06 de junio de 2021 al 31 de mayo de 2022 que cumplan con los criterios de inclusión establecidos.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1.- Pacientes con diagnósticos de sepsis/shock séptico que hayan sido tratados mediante terapia de depuración extracorpórea con membrana AN69 ST.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1.- Paciente con diagnóstico de sepsis/shock séptico que no hayan sido tratados con terapia de depuración extracorpórea.

2.- Pacientes con diagnósticos de sepsis/shock séptico tratados con terapia de depuración extracorpórea con una membrana distinta a la AN69 ST

3.- Pacientes con diagnóstico de sepsis/shock séptico tratados con terapia de depuración extracorpórea con membrana AN69 ST que hayan fallecido antes de la obtención de niveles de citocinas proinflamatorias posterior al inicio de la terapia.

VARIABLES

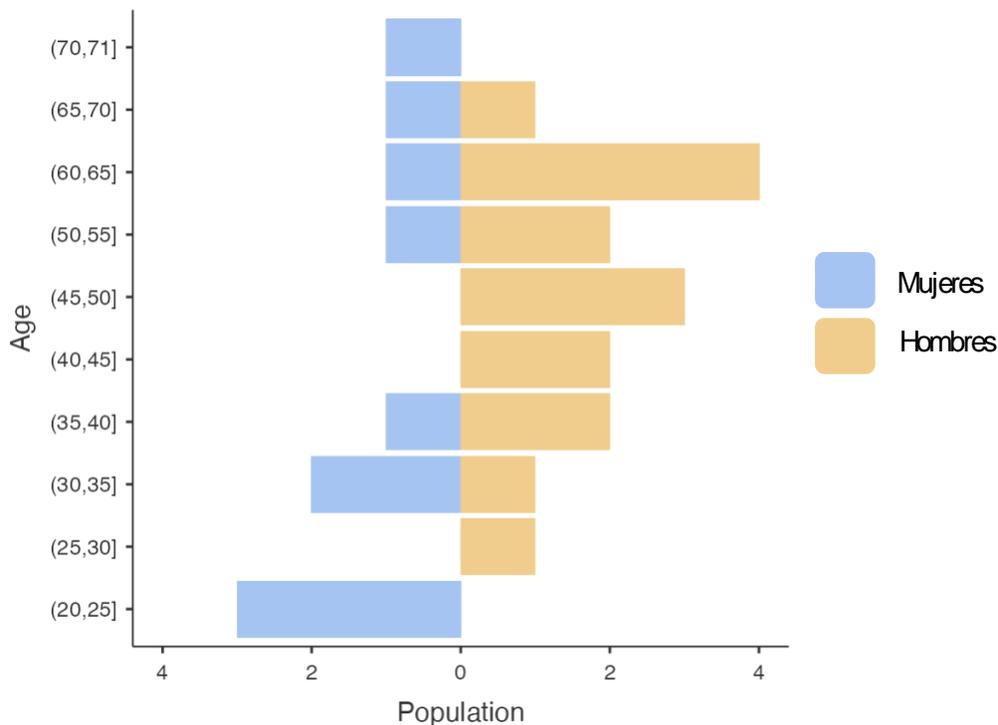
Variable.	Descripción de la variable.	Tipo de Variable.	Operacionalización de la variable.
Edad	Tiempo cronológico de vida cumplido al momento de su ingreso al servicio de urgencias.	Escalar.	1,2,3...90,91,92...
Sexo	Características fenotípicas y genotípicas de los individuos	Cualitativa nominal Dicotómica	Femenino Masculino
Leucocitos	Cantidad de leucocitos en un microlitro de sangre.	Escalar	4.5, 4.6, 4.7, 4.8, etc. ($10^3/\mu\text{L}$)
Neutrófilos	Cantidad de neutrófilos en un microlitro de sangre.	Escalar	1.8, 1.9, 2, 2.1, etc. ($10^3/\mu\text{L}$)
Linfocitos	Cantidad de linfocitos en un	Escalar	1, 1.2, 1.3, 1.4, etc. ($10^3/\mu\text{L}$)

	microlitro de sangre.		
Urea	Concentración de urea en un decilitro de sangre.	Escalar	30, 31, 32, 33, 34, 35, etc. (mg/dl)
Nitrógeno ureico	Concentración de nitrógeno ureico en un decilitro de sangre.	Escalar	10, 11, 12, 13, 14, 15, etc. (mg/dl)
Creatinina	Concentración de creatinina en un decilitro de sangre.	Escalar	0.7, 0.8, 0.9, 1, 1.1, etc. (mg/dl)
Deshidrogenasa láctica	Concentración de deshidrogenasa láctica en un litro de sangre.	Escalar	300, 301, 302, 303, 304, 305, etc. (U/l)
Procalcitonina	Concentración de Procalcitonina en un mililitro de sangre.	Escalar	0.5, 0.6, 0.7, 0.8, etc...(ng/ml)

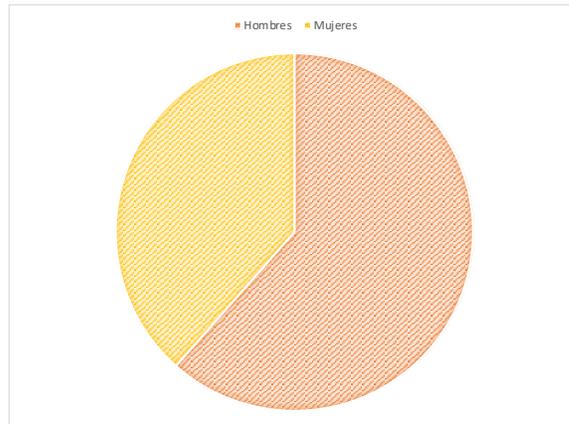
Dímero D	Concentración de Dímero D en un decilitro de sangre.	Escalar	500, 501, 502, 503, 505, etc. (ng/dl)
----------	--	---------	--

RESULTADOS

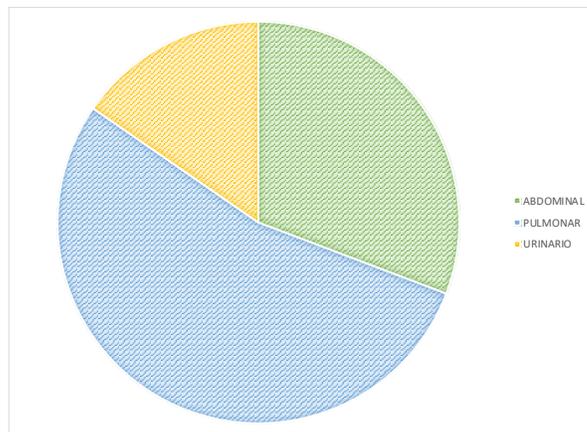
Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo y longitudinal en las inmediaciones de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca en el periodo comprendido entre XX de XX a XX de XXX, se enrolaron 26 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión al presente proyecto, la edad en promedio fue de 47.1 años \pm 15.2, con una edad mínima de 22 años y una edad máxima de 71 años, siendo el grupo etario más afectado el comprendido entre los 45-55 años de edad con un 23.07% (Grafica 1), el 61.5% de estos pacientes fue del sexo masculino, mientras que el 38.5% del sexo femenino (Grafica 2). De acuerdo al punto de partida del foco séptico se encontró que el sitio de partida más frecuente fue el pulmonar con un 53.8%, seguido del abdominal con un 30.8%, y por último de partida urinaria con un 15.4% (Grafica 3).



Grafica 1. Pirámide poblacional de los participantes del estudio. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



Grafica 2. Sexo de la población analizada. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.

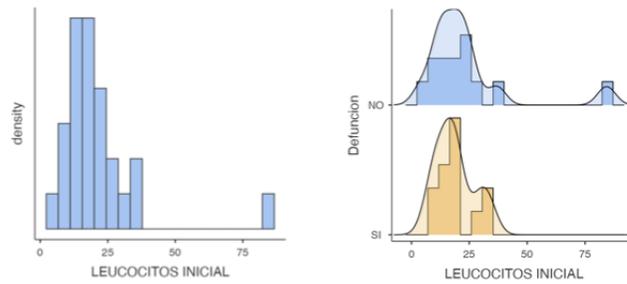


Grafica 3. Punto de partida de la sepsis. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.

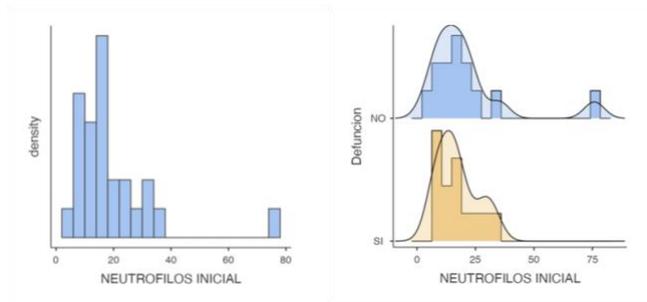
Se analizaron diversas variables bioquímicas y citológicas en los pacientes analizados encontrando los siguientes resultados, estas variables se analizaron al ingreso de los pacientes y 24 h posterior al inicio de la Terapia de Reemplazo renal. En tanto a las variables citométricas al ingreso encontramos que en el valor de leucocitos iniciales el valor medio fue de $21.1 \times 10^3 \text{ xmm}^3 (\pm 15.2)$, siendo mayor en los pacientes recuperados versus los fallecidos con $23.5 \times 10^3 \text{ xmm}^3$ vs $18.6 \times 10^3 \text{ xmm}^3$ ($p=0.419$) (Grafica 4). En la línea celular de neutrófilos el valor promedio fue de $19 \times 10^3 \text{ xmm}^3$ en la población en

general, siendo mayor en aquellos que sobrevivieron durante la estancia hospitalaria frente a aquellos que fallecieron (20.0 vs 17), ($p=0.489$) (Grafica 5). En cuanto a la concentración de hemoglobina el valor promedio fue de 10.6 g/dL (± 2.7), encontrándose diferencias notorias; aunque no estadísticamente significativas; entre los pacientes recuperados frente a los fallecidos, siendo la concentración de hemoglobina media mayor en el grupo de pacientes supervivientes (11.6 vs 9.63 g/dL) ($p=0.065$) (Grafica 6). Mientras que las plaquetas el valor promedio fue de $210 \times 10^6 \text{ xmm}^3$ sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos analizados ($204 \text{ vs } 216 \times 10^6 \text{ xmm}^3$) ($p=0.489$) (Grafica 7). En tanto a la coagulación se encontró que el tiempo de protrombina en promedio es de 14.1 segundos (± 4), sin diferencias notorias entre los grupos analizados (13.1 vs 15.2) ($p=0.208$) (Grafica 8), y para el valor de Tiempo de tromboplastina el valor promedio fue de 37.7 segundos, igualmente sin diferencias notorias entre los grupos analizados (38.4 vs 36.8 segundos) ($p=0.77$) (Grafica 9), situación similar a la observada en el fibrinógeno con un valor promedio de 571 mg/dL (± 157), sin encontrar diferencias entre los grupos de fallecidos versus los recuperados (579 vs 563 mg/dL) ($p=0.815$) (Grafica 10). En los valores de Dimeros D es notorio que el valor observado en los pacientes es muy elevado con un valor promedio de 6420 $\mu\text{g/L}$ (± 6104), con un valor mínimo observado de 706 $\mu\text{g/L}$ y un valor máximo observado de 24,428 $\mu\text{g/L}$, y aunque se encontraron diferencias notables entre los grupos analizados estas no son estadísticamente significativas con un valor de p de 0.069, con un valor reportado en promedio para los recuperados de 4273 $\mu\text{g/L}$ versus un valor promedio de 8996 $\mu\text{g/L}$ en los fallecidos (Grafica 11). En tanto a las variables bioquímicas en la glucosa sérica el valor promedio fue de 229 mg/dL (± 186), y aunque se encontraron diferencias significativas sobre el valor de corte homeostático entre los grupos analizados, estas no fueron estadísticamente significativas, con un valor promedio observado en los recuperados de 221 versus de 238 en los fallecidos, ($p=0.817$) (Grafica 12). En tanto a las pruebas de función renal el promedio de los pacientes de la cifra sérica de Creatinina fue de 5.06 mg/dL (± 3.12) con un valor máximo de 12.2 mg/dL y un valor mínimo de 0.6 mg/dL, sin embargo no hubo diferencias significativas entre los grupos analizados a las 24 h con un valor de p de 0.561 (Grafica 13), así mismo para el Nitrógeno ureico sérico

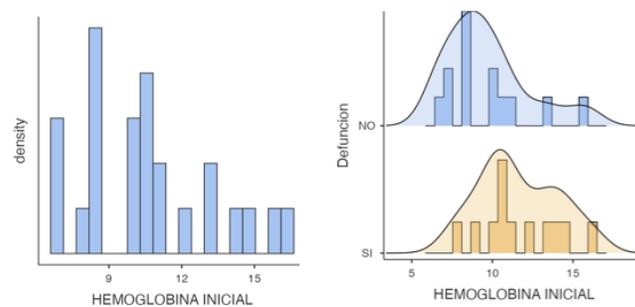
el valor medio fue de 65.4 mg/dL (± 34.4), sin observarse al igual diferencias significativas entre el grupo de pacientes supervivientes versus los acaecidos en los valores medidos al ingreso (66.6 vs 64.4) ($p=0.876$) (Grafica 14). En cuanto a las pruebas de funcionamiento hepático en las bilirrubinas totales el valor obtenido medio fue de 1.08 mg/dL, con diferencias mínimas entre el grupo de pacientes fallecidos (2 mg/dL) versus los recuperados con 1.23 mg/dL, sin embargo, en las pruebas no paramétricas sin significancia estadística con un valor de p de 0.441 (Grafica 15). Llama la atención que en tanto ala Aspartato aminotransferasa el valor promedio fue de 372 UI/L (± 753) al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos, con diferencias significativas entre los grupos analizados con un valor promedio de 82.3 UI/L para los supervivientes versus 662 UI/L en los fallecidos con un valor de p de 0.047 (Grafica 16), mientras que para la Alanino aminotransferasa el valor promedio fue de 246 (± 507), de igual manera con una diferencia significativa entre los grupos comparados con 48.9 UI/L en los supervivientes versus 443 en los fallecidos durante el seguimiento del estudio ($p=0.045$) (Grafica 17). Para los valores de Gammaglutamil transferasa y fosfatasa alcalina no se encontraron diferencias significativas dentro de los grupos analizados tras el ingreso, con un valor promedio de 86.4 UI/L y 144 UI/L respectivamente. En el análisis de electrolitos séricos para el valor sérico de Sodio el valor promedio fue de 137 mEq/L en la población general (± 4.78), con una concentración muy similar entre el grupo de pacientes recuperados versus los fallecidos 138 vs 136 mEq/L ($p=0.277$) (Grafica 18), para el Potasio el valor promedio fue de 4.95 mEq/L (± 1.29), con diferencias notables entre los grupos de supervivientes con valores de K ligeramente menores con 4.53 mEq/L versus 5.37 mEq/L reportados en los pacientes fallecidos durante el seguimiento (Grafica 19). Mientras que para el cloro el valor promedio fue de 103 mEq/L (± 6.6), con diferencias de 5 mEq menos en aquellos fallecidos versus los recuperados (105 vs 100 mEq/L) (Grafica 20). En tanto al uso de vasopresor la dosis promedio usada fue de 0.34 mcg/kg/min (± 0.22) siendo mayor la dosis usada en el grupo de fallecidos con 0.355 versus 0.325 en aquellos recuperados tras el seguimiento (Grafica 21). Mientras que para la vasopresina la dosis en promedio fue de 0.015 UI/min (± 0.0175), siendo mayor la dosis en los fallecidos con 0.0192 versus los recuperados con 0.0123 (Grafica 22).



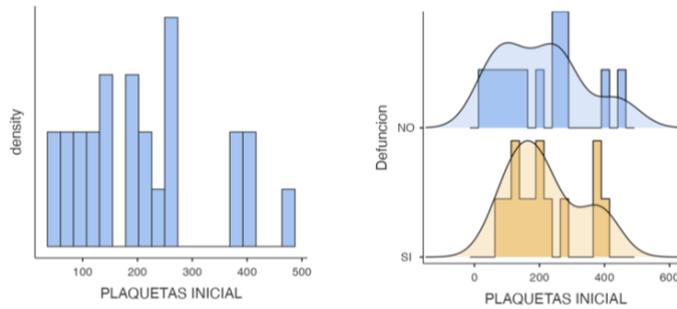
Grafica 4. Valores de leucocitos de la población analizada al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



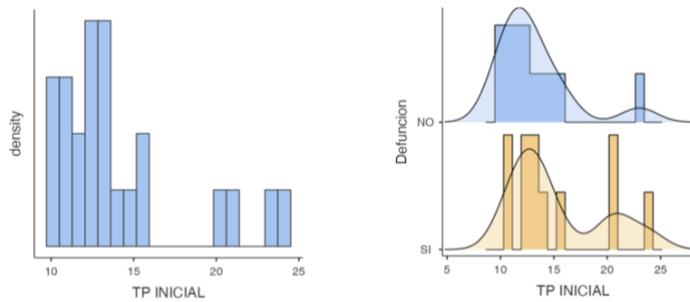
Grafica 5. Valores de neutrófilos de la población analizada al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



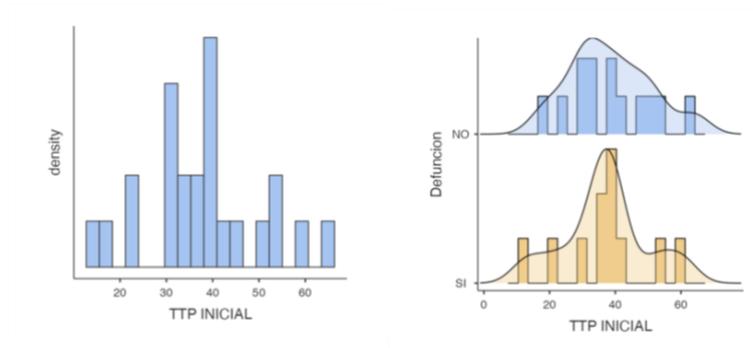
Grafica 6. Valores de hemoglobina de la población analizada al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



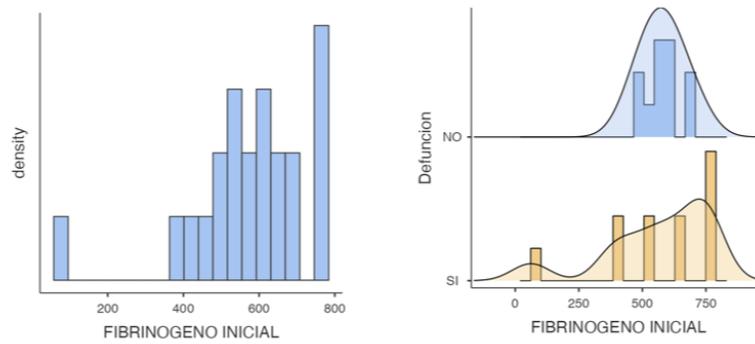
Grafica 7. Valores de Plaquetas de la población analizada al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



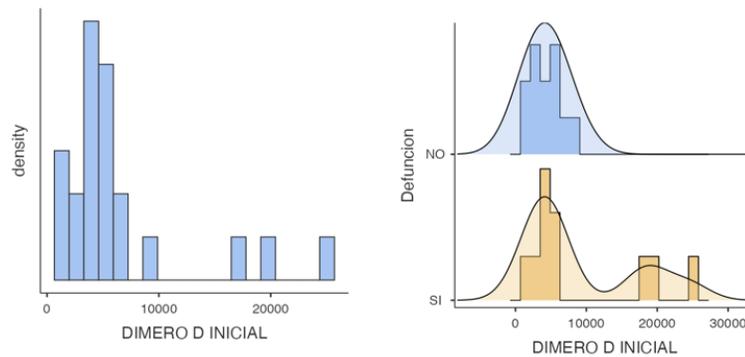
Grafica 8. Valores de tiempo de protrombina de la población analizada al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



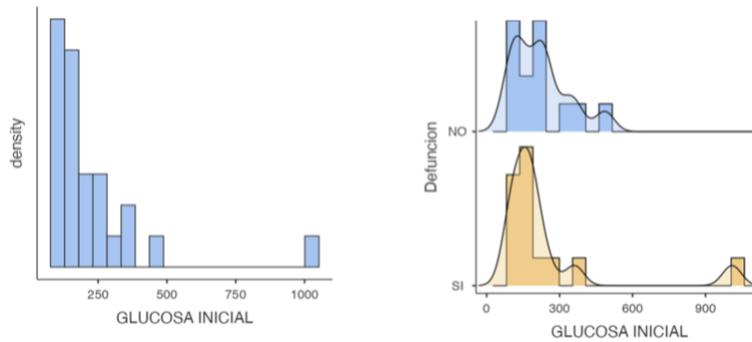
Grafica 9. Valores de tiempo de tromboplastina de la población analizada al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



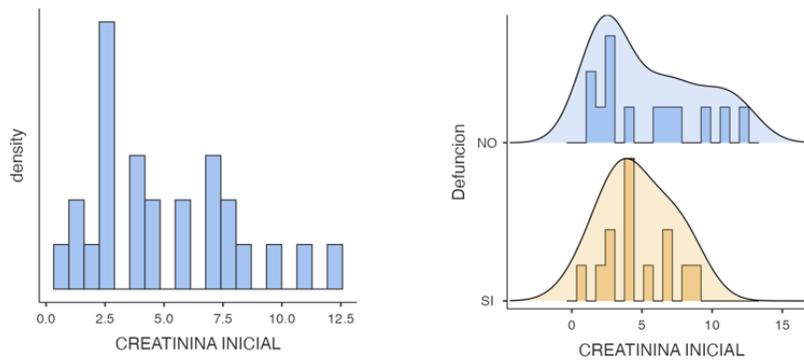
Grafica 10. Valores de fibrinógeno de la población analizada al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



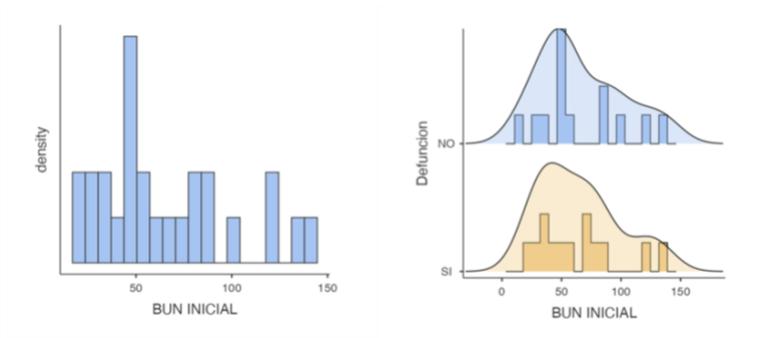
Grafica 11. Valores de Dimero D de la población analizada al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



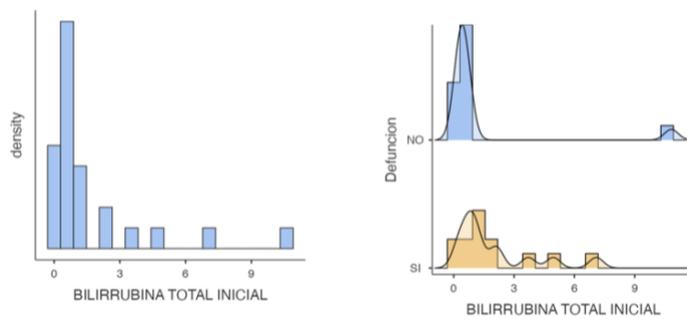
Grafica 12. Valores de glucosa sérica de la población analizada al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



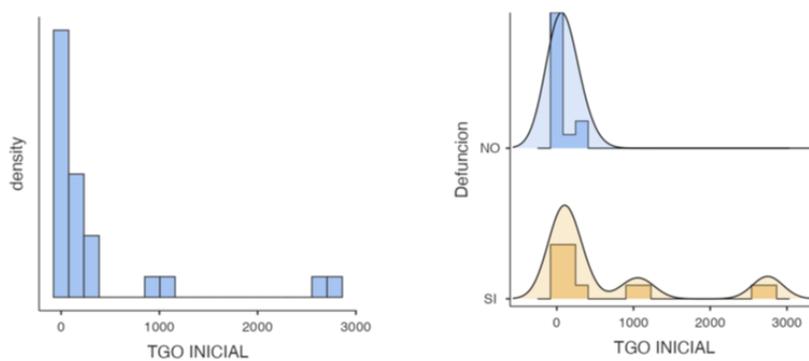
Grafica 13. Valores de creatinina sérica de la población analizada al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



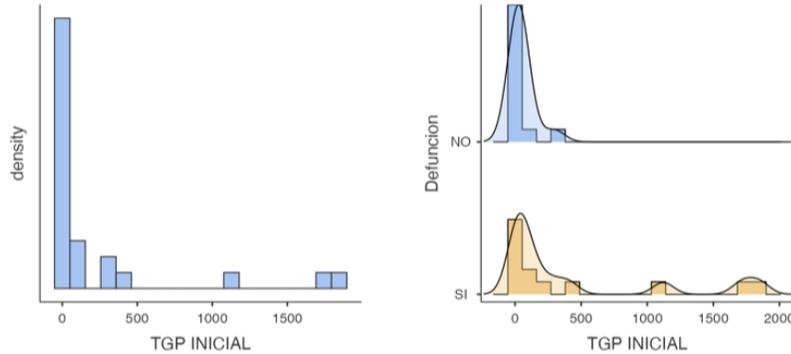
Grafica 14. Valores de nitrógeno ureico en sangre de la población analizada al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



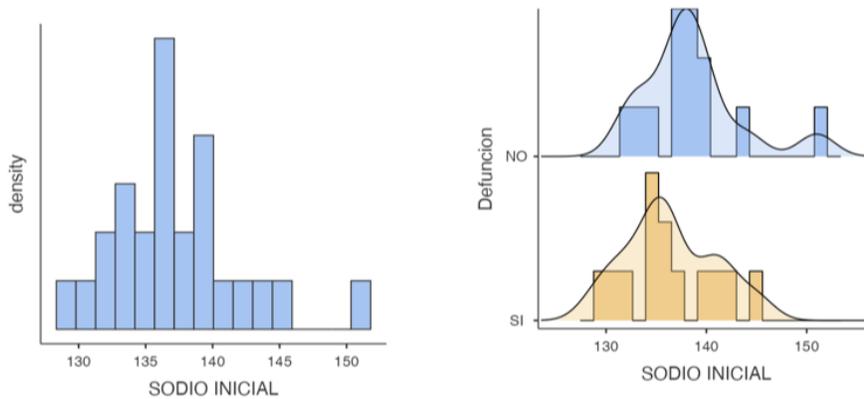
Grafica 15. Valores de bilirrubina total de la población analizada al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



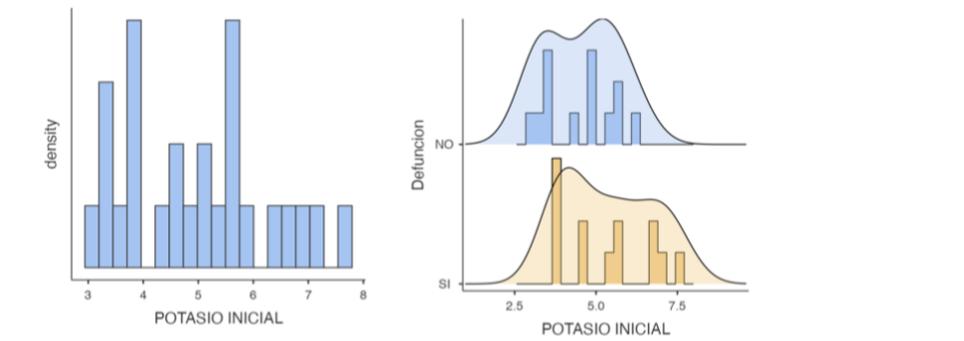
Grafica 16. Valores de aspartato aminotransferasa de la población analizada al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



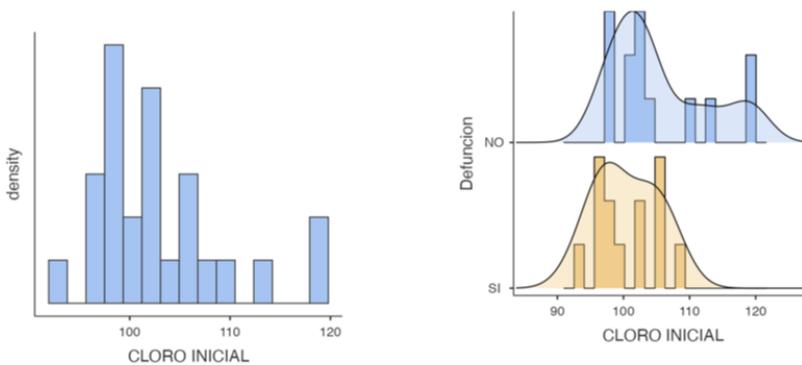
Grafica 17. Valores de alanino aminotransferasa de la población analizada al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



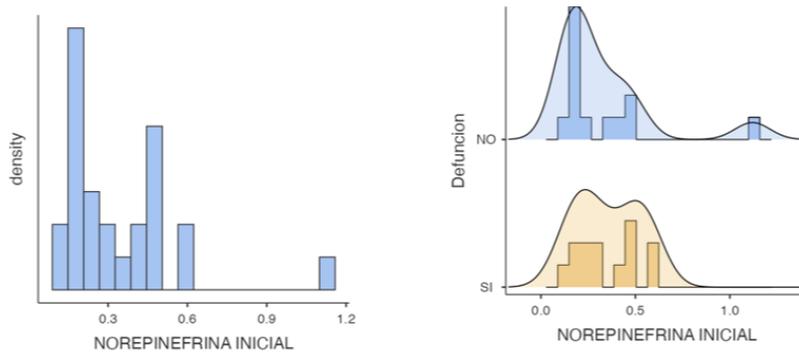
Grafica 18. Valores de sodio sérico de la población analizada al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



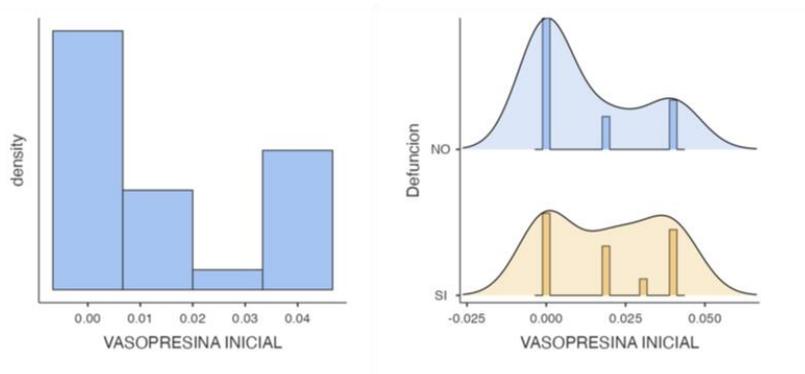
Grafica 19. Valores de potasio sérico de la población analizada al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



Grafica 20. Valores de cloro sérico de la población analizada al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



Gráfica 21. Dosis administrada de Norepinefrina en la población analizada al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.

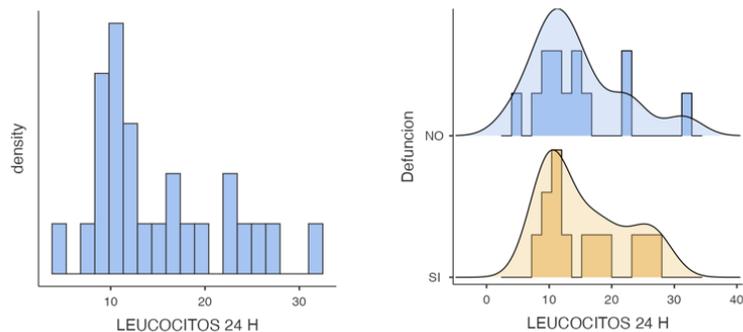


Gráfica 22. Dosis administrada de Vasopresina en la población analizada al ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.

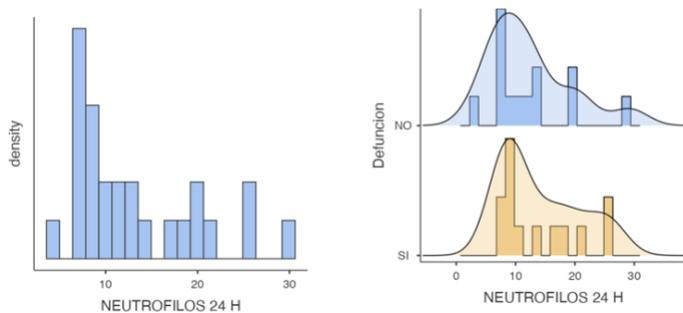
En tanto a los valores posterior a las 24 h de haber iniciado la terapia de reemplazo renal con hemodiafiltración veno-venosa se obtuvieron los siguientes resultados. En las variables citométricas se encontró que el valor medio de leucocitos fue de $15 \times 10^3 \text{ xmm}^3$ (± 6.96), con diferencias mínimas entre los grupos de supervivientes y los fallecidos 14.3 vs 15.6 ($p=0.659$) (Gráfica 23), en la línea celular de neutrófilos el valor promedio fue de $13.2 \times 10^3 \text{ xmm}^3$ (± 6.84), siendo el valor menor en el grupo de pacientes supervivientes (12.3) versus el de fallecidos (14.1) ($p=0.532$) (Gráfica 24), para los niveles de

hemoglobina reportados el valor promedio posterior al inicio de la terapia de reemplazo renal fue de 10.1 g/dL (± 2.22), en aquellos pacientes que fueron egresados de la Unidad de Cuidados Intensivos este valor fue menor con un 9.52 g/dL, mientras que los fallecidos presentaron un valor mayor con 10.7 g/dL ($p=0.208$) (Grafica 25), mientras que las plaquetas de este grupo de pacientes se reporta menor cifra en comparación a la del ingreso con un valor de $168 \times 10^6 \text{ xmm}^3$, siendo menor en el grupo de pacientes recuperados frente al de los fallecidos durante su estancia en cuidados intensivos (155 vs 180, $p=0.53$) (Grafica 26). En las variables asociadas a la coagulación el tiempo de protrombina medio fue de 13.8 segundos (± 21.2), con diferencias de 1.7 segundos entre los grupos analizados siendo mayor en los fallecidos (12.9 vs 14.6 segundos, $p=0.139$) (Grafica 27), mientras que en el tiempo de trombolastina el valor promedio fue de 38.4 segundos (± 21.2), sin diferencias notables entre los grupos de supervivientes ni de fallecidos (36.1 vs 40.6, $p=0.62$) (Grafica 28). El valor promedio de fibrinógeno fue de 553 mg/dL (± 179), sin observarse diferencias notables entre ambos grupos (551 vs 555 mg/dL, $p=0.956$) (Grafica 29). En tanto al Dímero D igualmente se continua con la tendencia al alza del valor promedio de este con un valor de 5302 $\mu\text{g/L}$ (± 4642), con diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes recuperados con 3439 $\mu\text{g/L}$ versus 7165 $\mu\text{g/L}$ observado en los pacientes fallecidos durante su estancia hospitalaria ($p=0.047$) (Grafica 30). De los valores de la química sanguínea se analizó la glucosa la cual el valor promedio fue de 160 mg/dL con diferencias no significativas entre el grupo de fallecidos versus los recuperados con 165 vs 155 mg/dL con un valor de p de 0.757 (Grafica 31). En tanto a las pruebas de función renal, se encontró que los valores de Creatinina se disminuyeron en la población general con un valor promedio de 3.72 mg/dL (± 2.92), sin encontrarse diferencias significativas entre los grupos de supervivientes versus los acaecidos durante su estancia con 3.94 vs 3.5 mg/dL ($p=0.712$) (Grafica 32), mientras que para el nitrógeno ureico sérico el valor promedio fue de 53.1, mg/dL (± 35), sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos 45.1 vs 61.1 mg/dL ($p=0.253$) (Grafica 33). Las pruebas de funcionamiento hepático se analizaron sin obtener diferencias significativas entre las pruebas que las componen, teniendo que para la bilirrubina total el valor promedio fue de 1.49 mg/dL (± 1.83),

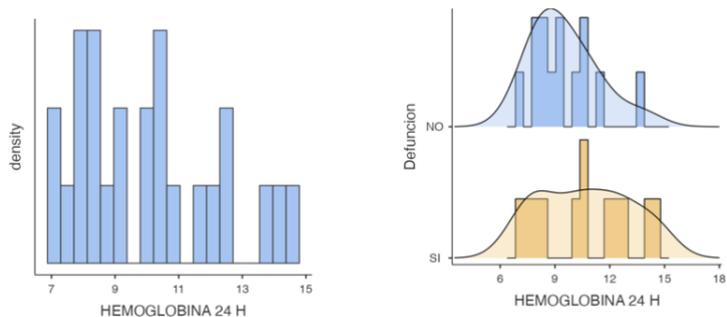
encontrando diferencias notables entre ambos grupos pero no fueron estas estadísticamente significativas 0.87 vs 2.11 en los fallecidos ($p=0.084$) (Grafica 34), para el valor de Aspartato aminotransferasa el valor promedio fue de 380 UI/L (± 1106), encontrando diferencias aritméticas de medias notables siendo un valor promedio de 83.7 UI/L en los supervivientes versus 677 de los fallecidos con una diferencia de medias con un valor de p no estadísticamente significativo con 0.176 (Grafica 35), de igual modo para la alanino aminotransferasa con 239 UI/L (± 617), con un comportamiento similar al ser menor la concentración de esta en los pacientes recuperados con 51 UI/L versus 428 UI/L de los reportados en los pacientes fallecidos ($p=0.122$) (Grafica 36). En el análisis de los electrolitos séricos se encontró el valor de sodio sérico con un promedio de 137 mEq/L (± 5.2), sin diferencias entre los grupos analizados (137 vs 138 mEq/L), para el potasio el valor en promedio fue de 3.99 mEq/L (± 0.81) (Grafica 37), encontrando diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes recuperados con un valor promedio de 3.65 versus los fallecidos con un valor promedio de 4.33 con un valor de p de 0.031 (Grafica 38). Para el cloro el valor en promedio fue de 100 mEq/L (± 5.52), sin diferencias significativas entre los pacientes con 102 en los recuperados versus 99 de los fallecidos ($p=0.207$) (Grafica 39). Tras 24 h de estancia hospitalaria se encontró que el valor de dosis de Norepinefrina fue de 0.208 mcg/kg/h (± 0.215), siendo mayor la dosis en los pacientes fallecidos con dosis de 0.314 mcg/kg/min versus dosis de 0.103 mcg/kg/min en los recuperados ($p=0.009$) (Grafica 40), mientras que en la dosis de vasopresina el valor fue de 0.0208 en promedio ($\pm 0,0432$), sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados (0.0169 vs 0.0246) con un valor de p de 0.659 (Grafica 41).



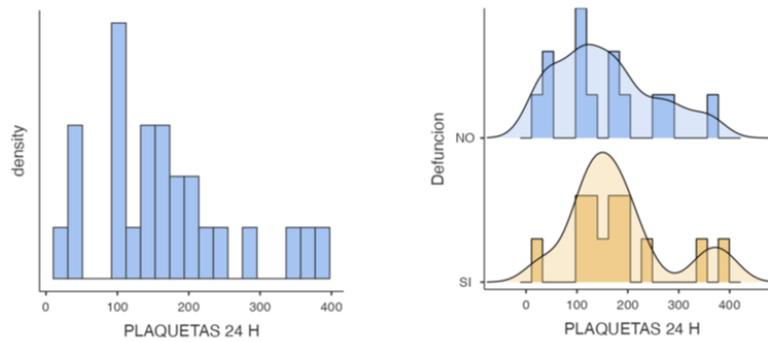
Grafica 23. Valores de leucocitos de la población analizada tras 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



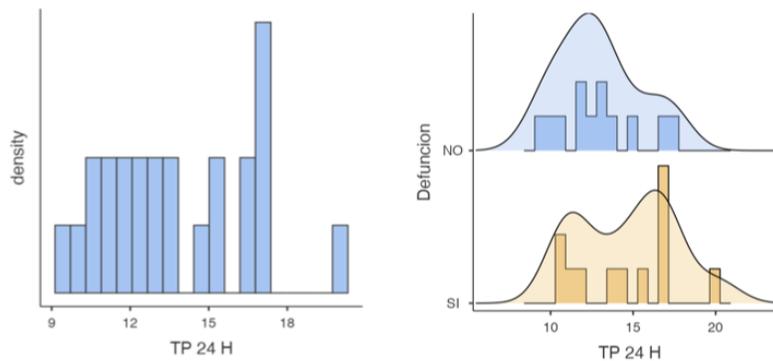
Grafica 24. Valores de neutrófilos de la población analizada tras 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



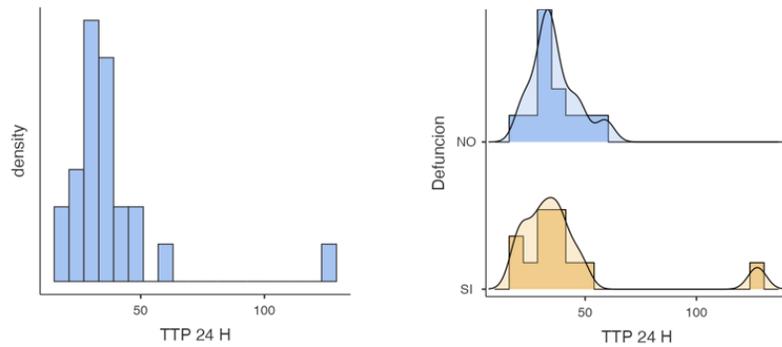
Grafica 25. Valores de hemoglobina de la población analizada tras 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



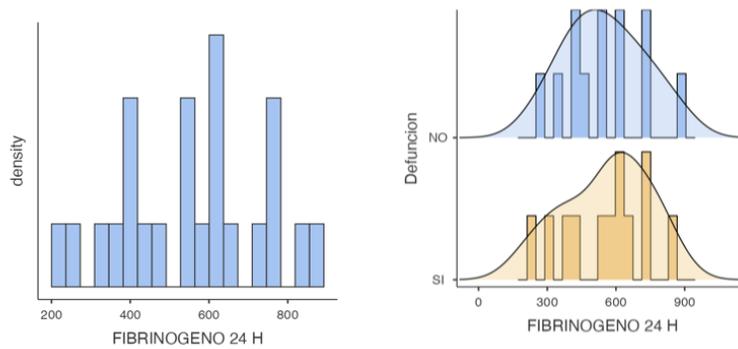
Grafica 26. Valores de plaquetas de la población analizada tras 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



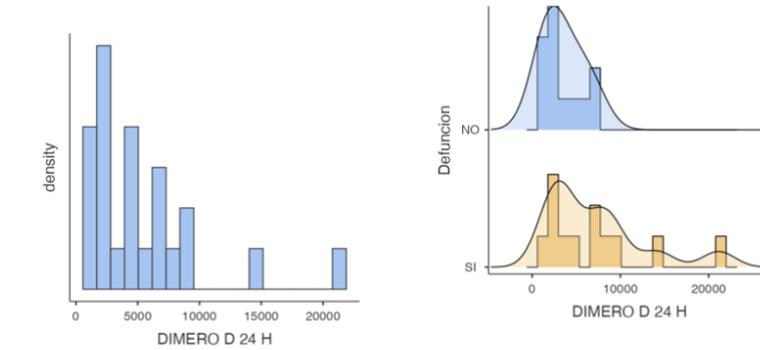
Grafica 27. Valores de tiempo de protrombina en la población analizada tras 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



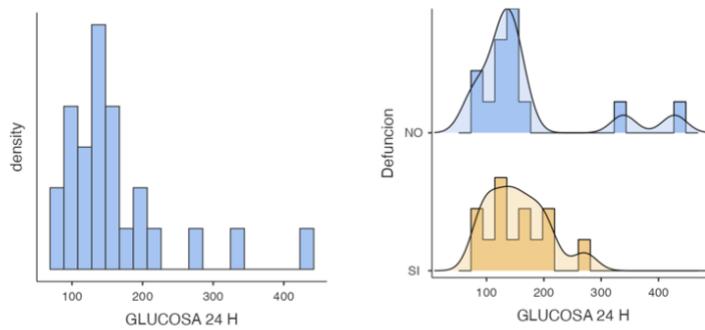
Grafica 28. Valores de tiempo de tromboplastina de la población analizada tras 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



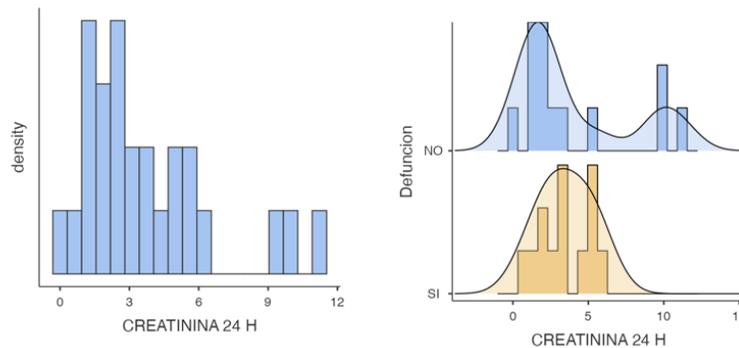
Grafica 29. Valores de fibrinógeno de la población analizada tras 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



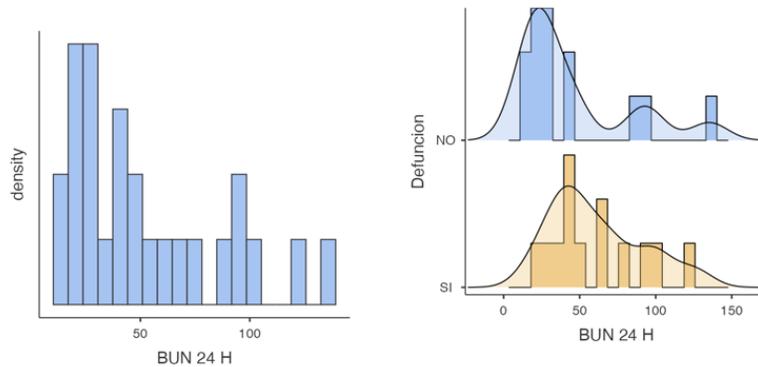
Grafica 30. Valores de Dimero D de la población analizada tras 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



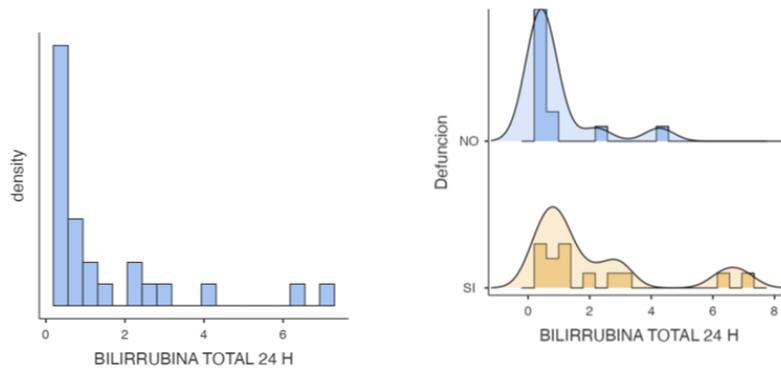
Grafica 31. Valores de glucosa sérica de la población analizada tras 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



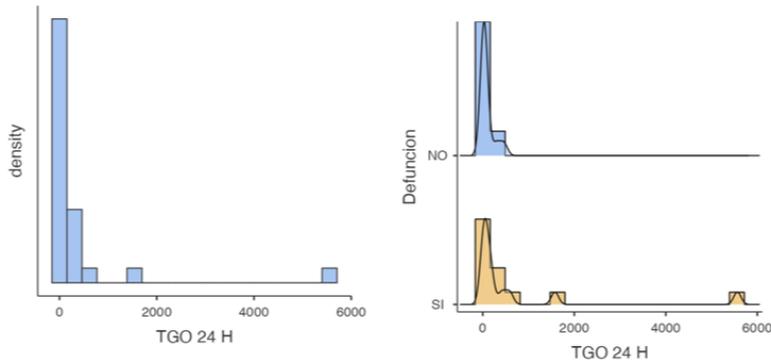
Grafica 32. Valores de creatinina sérica de la población analizada tras 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



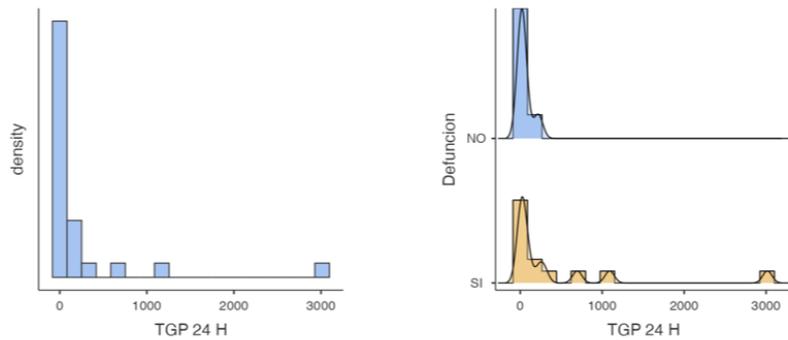
Grafica 33. Valores de nitrógeno ureico en sangre de la población analizada tras 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



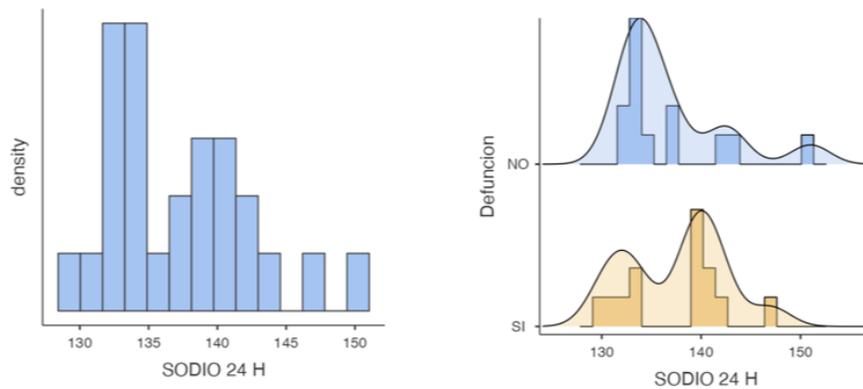
Grafica 34. Valores de bilirrubina total de la población analizada tras 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



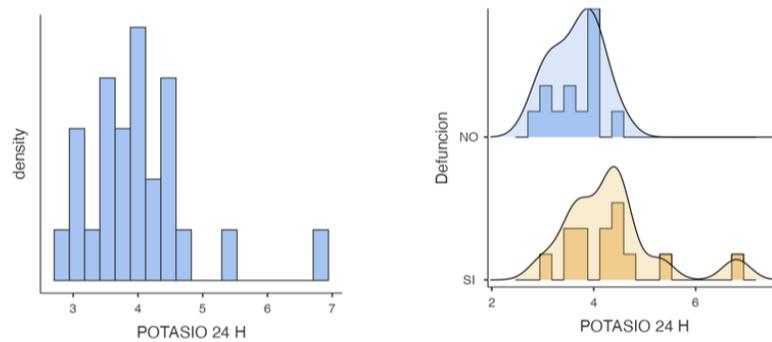
Grafica 35. Valores de aspartato aminotransferasa de la población analizada tras 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



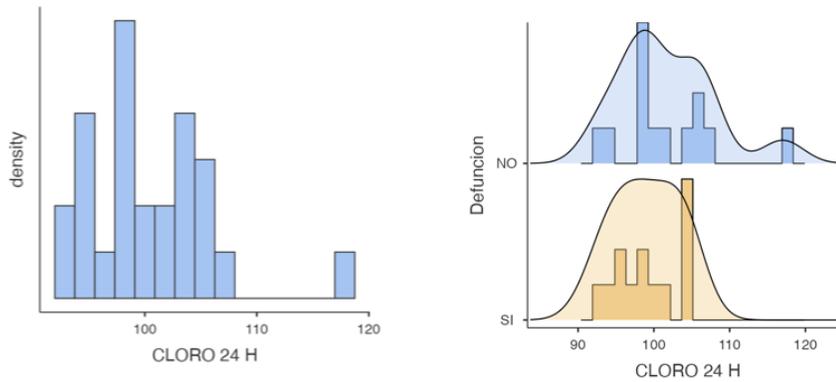
Grafica 36. Valores de alanino aminotransferasa de la población analizada tras 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



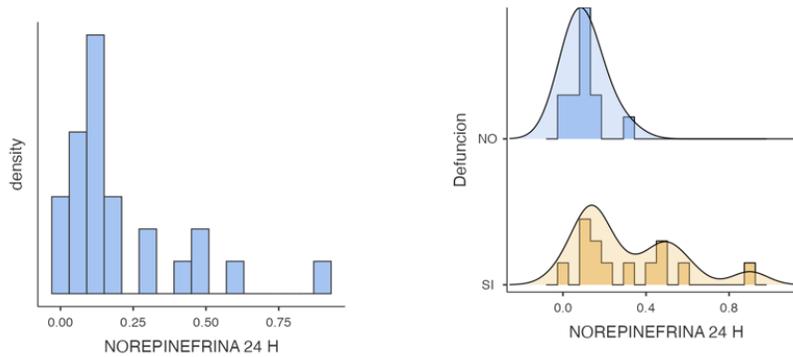
Grafica 37. Valores de sodio sérico de la población analizada tras 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



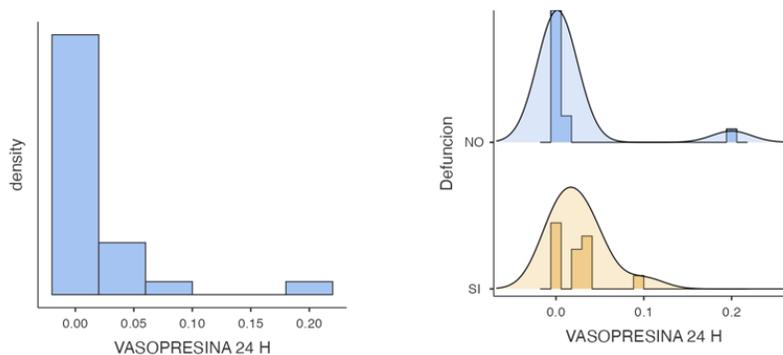
Grafica 38. Valores de potasio sérico de la población analizada tras 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



Grafica 39. Valores de cloro sérico de la población analizada tras 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



Grafica 40. Dosis administrada de Norepinefrina en la población analizada tras 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



Gráfica 41. Dosis administrada de vasopresina en la población analizada tras 24 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.

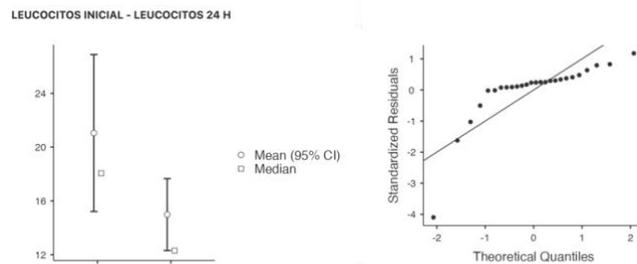
Se analizaron los valores pre y post tratamiento de sustitución de la función renal mediante hemodiafiltración veno venosa continua encontrando diferencias con valor estadísticamente significativo entre las siguientes. Para el valor de Leucocitos pre y post terapia de reemplazo renal con una diferencia de medias de 6.065 con un valor de p de 0.012 (Gráfica 42), situación de la mano llevada con la cifra de conteo absoluto de neutrófilos en la cual la diferencia de medias fue de 5.77, con un valor de p de 0.008 (Gráfica 43), en el aspecto plaquetario también se observaron diferencias significativas con una diferencia de 42.23 entre los eventos comparados, con un valor de p de 0.019 (Gráfica 44). Los valores de las pruebas de función renal tales como la creatinina y el nitrógeno ureico en sangre fueron estadísticamente significativos posterior al iniciar la terapia de sustitución de la función renal con un valor de p 0.035 y 0.002 respectivamente (Gráfica 45 y 46). A nivel hidroelectrolítico se observaron diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de fósforo, potasio y cloro (Gráfica 47, 48 y 49), y por último uno de los rubros más significativos de nuestros resultados es que se observa una diferencia en la reducción de la dosis administrada de norepinefrina tras el inicio de la terapia de sustitución con una diferencia de medias de 0.13192

mcg/kg/min con un valor de p de 0.022 (Grafica 50), los demás datos que no mostraron tendencias estadísticamente significativas se pueden observar en la tabla 1.

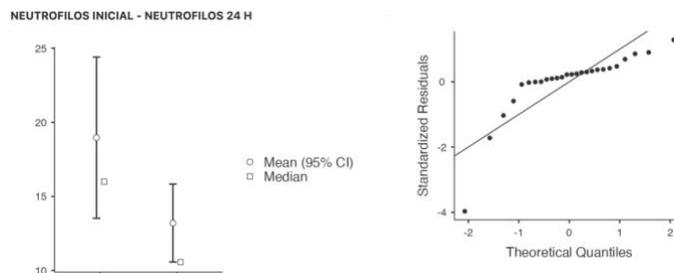
Tabla 1. Características basales de pacientes con sepsis

VARIABLE	DS (RIQ)
Edad	48 ± 22
Masculino	16 (61.5%)
Femenino	10 (38.5%)
Leucocitos	11.7 ± 7.3
Hemoglobina	11.46 ± 3.87
Neutrófilos	10.06 ± 7.1
Plaquetas	147 ± 98.02
TP	12.8 ± 0.65
TPT	38.1 (38.1 -42.2)
Fibrinógeno	639.4 ± 95.9
Dimero D	4589.2 (4589.2 -5529.1)
Procalcitonina	29.91 (16.35 - 64.95)
Glucosa	197 ± 38.3
BUN	95.9 ± 21.6
Creatinina	4.2 (3.2 - 6.9)
Calcio	7.28 ± 0.46
Fósforo	5.7 (5.15 - 14.85)
Sodio	144 ± 7.55
Potasio	5 ± 2
Cloro	107.67 ± 10.59
Bilirrubina total	0.38 ± 0.17
Bilirrubina directa	0.16 ± 0.01
Bilirrubina indirecta	0.22 ± 0.018
TGO	205 (122 - 248.5)
TGP	27 (19.5 - 216)
Fosfatasa alcalina	118 (79.0 - 174.5)
GGT	120 (15.5 - 71)
DHL	371 (297.5 - 789.5)
Magnesio	2.2 (2.2 -2.4)
Norepinefrina	0.5 (0.41 - 0.5)
Vasopresina	0.04 (0.02 - 0.04)
Sepsis abdominal	8 (30.8%)
Sepsis pulmonar	14 (53.8%)
Sepsis urinaria	4 (15.4%)

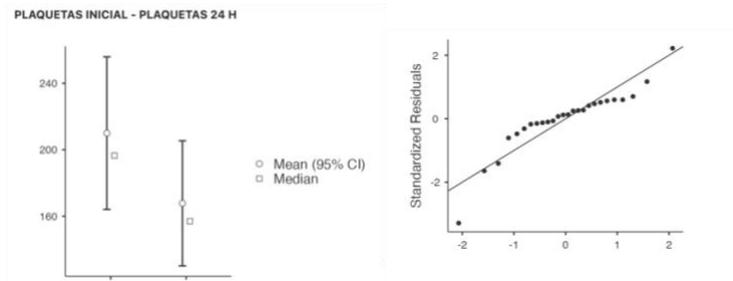
Días de estancia	14.5 (6.0 -21)
Daño crónico	5 (19.2%)
Defunción	13 (50%)



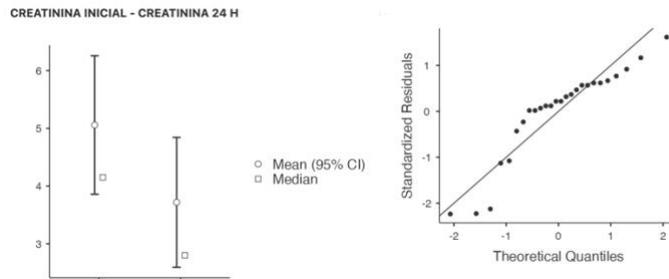
Grafica 42. Diferencia del valor basal de leucocitos versus 24 horas posterior al inicio de terapia de reemplazo renal con hemodiafiltración veno-venosa continua. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



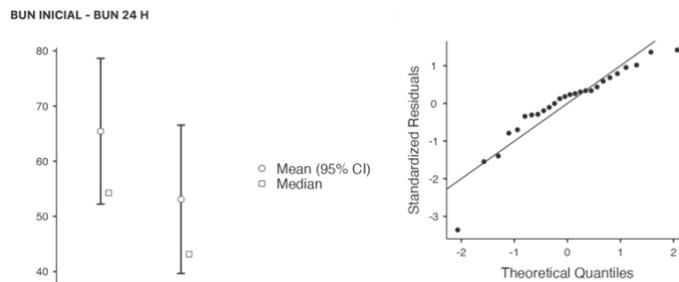
Grafica 43. Diferencia del valor basal de neutrófilos versus 24 horas posterior al inicio de terapia de reemplazo renal con hemodiafiltración veno-venosa continua. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



Grafica 44. Diferencia del valor basal de plaquetas versus 24 horas posterior al inicio de terapia de reemplazo renal con hemodiafiltración veno-venosa continua. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.

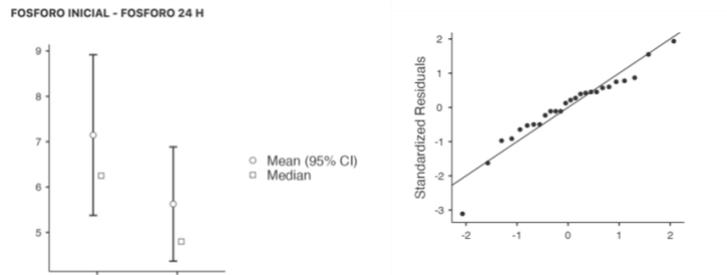


Grafica 45. Diferencia del valor basal de creatinina sérica versus 24 horas posterior al inicio de terapia de reemplazo renal con hemodiafiltración veno-venosa continua. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.

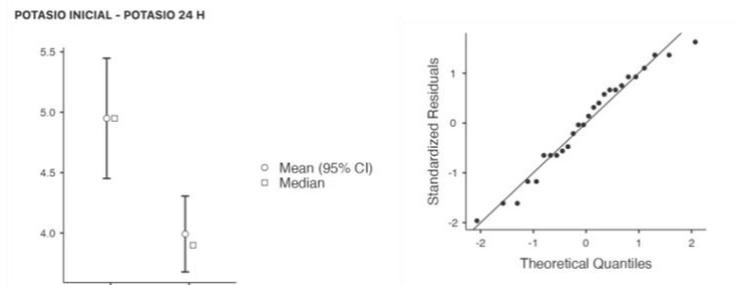


Grafica 46. Diferencia del valor basal de nitrógeno ureico en sangre versus 24 horas posterior al inicio de terapia de reemplazo renal con hemodiafiltración veno-

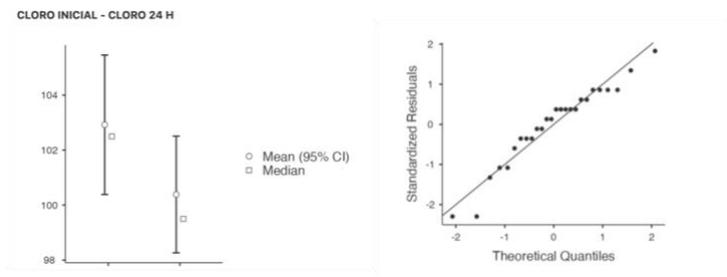
venosa continua. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



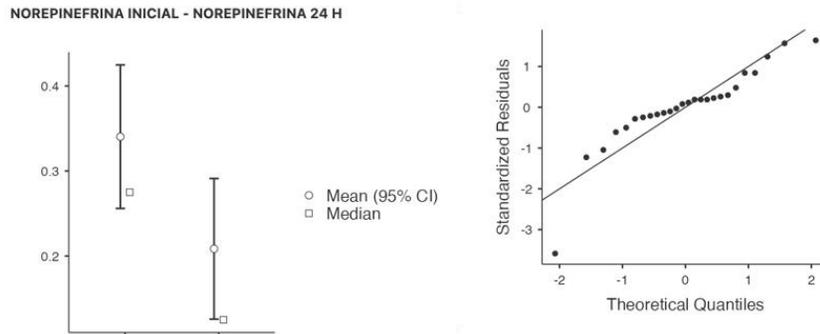
Grafica 47. Diferencia del valor basal de fosforo sérico versus 24 horas posterior al inicio de terapia de reemplazo renal con hemodiafiltración veno-venosa continua. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



Grafica 48. Diferencia del valor basal de potasio sérico versus 24 horas posterior al inicio de terapia de reemplazo renal con hemodiafiltración veno-venosa continua. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



Grafica 49. Diferencia del valor basal de cloro sérico versus 24 horas posterior al inicio de terapia de reemplazo renal con hemodiafiltración veno-venosa continua. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.



Grafica 50. Diferencia del valor basal de dosis administrada de norepinefrina versus 24 horas posterior al inicio de terapia de reemplazo renal con hemodiafiltración veno-venosa continua. Realizada por el autor con datos obtenidos durante la investigación.

Discusión

La sepsis sigue siendo una de las principales causas de ingreso hospitalario, y por tanto, de mortalidad en todas las unidades hospitalarias, esto a pesar de los grandes avances tecnológicos y terapéuticos que hemos sido testigos sobre todo en las últimas décadas ¹. Aproximadamente el 85% de los casos de sepsis y las muertes relacionadas con la sepsis ocurren en países de en vías de desarrollo ². En nuestro análisis encontramos que el principal grupo etario afectado fue el comprendido entre los 45-55 años de edad, situación muy similar a lo reportado por otros autores ³⁻⁶, y el principal punto de partida en nuestra población es el respiratorio, situación altamente relacionada al contexto epidemiológico que actualmente se vive en nuestro país y el mundo, sin embargo tenemos una gran proporción de pacientes con punto de partida abdominal y urinario, situación muy similar a lo reportado por la epidemiología en Mexico por otros autores, que han reportado en la serie más larga realizada en Mexico que el principal punto de partida es el de tracto urinario, seguido de pulmonar, y piel y tejidos blandos ⁷. Toda la cascada de eventos fisiopatológicos que conlleva el desarrollo de la sepsis induce un estado de desbalance entre el suministro y la demanda de oxígeno, que conllevan a la activación de procesos de hipoxia celular y tisular y con ello una serie de eventos deletéreos importantísimos tales como: producción de ácido láctico, disfunción micro circulatoria, disfunción mitocondrial, entre varios otros más, que la suma de estos nos pueden llevar a procesos con desenlaces más fatales tales como choque séptico y falla orgánica múltiple. Diversos autores han propuesto desde hace ya varias décadas que la terapia de reemplazo renal en modalidad continua puede atenuar la progresión de la lesión renal aguda, y así mismo también eliminar algunas citoquinas inflamatorias de la circulación de los pacientes con sepsis. Una proporción considerable de pacientes que cursan con sepsis cursaran también con lesión renal aguda, y por tanto requerirán de terapia de sustitución de la función renal, y las terapias de reemplazo renal

continuas han sido un componente clave en la atención de este grupo de pacientes ⁸. La terapia de reemplazo renal continuo tiene por objetivo lograr la homeostasis metabólica y prevenir la sobrecarga hídrica, así como dar soporte vital mediante la depuración de algunos marcadores inflamatorios⁹. Algunas de las ventajas ofrecidas por este modelo de terapias de reemplazo renal son que tienen mejor tolerancia hemodinámica y eliminación continua de solutos y líquidos, y sobre todo el punto más loable de esta terapia es que se puede realizar a la cabecera del enfermo ¹⁰.

Una de las principales limitantes de nuestro estudio es el diseño metodológico con que se cuenta, y esta debilidad es la que imprime la principal limitante, el no contar con un grupo comparador de los resultados obtenidos por parte del grupo de usuarios con terapia de reemplazo renal continua. Sin embargo, dada la mortalidad reportada por nuestro ensayo piloto el grupo de pacientes que hacen lesión renal aguda inducida por sepsis puede verse beneficiada de esta terapia y así impactar de manera adecuada en la mortalidad y en algunas otras variables clínicas observadas.

La terapia de reemplazo renal continua puede ayudar a corregir diversos trastornos metabólicos del paciente críticamente enfermo, así como dar soporte hemodinámico, controlar el metabolismo de líquidos. En nuestro estudio observamos una clara tendencia a la disminución de las células inmunitarias; tanto leucocitos como neutrófilos; posterior al inicio de esta terapia situación que podría relacionarse con efectos positivos ante la formación de trampas de neutrófilos y la autofagia neutrofílica que inicia procesos deletéreos en el paciente séptico ¹¹. Así mismo se observa notoriamente que los niveles de creatinina previos al inicio de la terapia, y que tras el inicio fue estadísticamente significativa la disminución de estos niveles séricos de creatinina y nitrógeno ureico, como lo reportados por otros autores que han usado esta misma terapia de reemplazo renal ¹². Así también se observa dentro de nuestros resultados la disminución de la dosis de norepinefrina en los pacientes tras el inicio de la terapia de sustitución

de la función renal en modo continuo, lo cual coincide con los resultados observados por otros autores en quienes se ha mostrado que se disminuye el uso de vasopresores, mejoría de las condiciones hemodinámicas, y mejoría de las variables de perfusión hemodinámica de los pacientes críticamente enfermos ¹². El presente estudio muestra varias limitaciones, en primer lugar el carácter de no contar con grupo control hace limitado el establecer relaciones causales, y su comparación con otro grupo de pacientes, para monitorizar la superioridad o inferioridad de esta terapia sobre otra, así también se analizaron variables bioquímicas que si bien se relacionan con el progreso de la sepsis, hacen falta estudiar otros biomarcadores durante la terapia de reemplazo renal que puedan impactar sobre el desarrollo de la sepsis y sus efectos deletéreos sobre estos pacientes. Sin embargo, este pequeño estudio piloto abre una puerta para continuar con el desarrollo de técnicas y protocolos para la estandarización de esta terapia de soporte vital para el paciente críticamente enfermo, por lo que no está del todo cerrado este tema, al contrario, se debe de estimular a las futuras generaciones a diseñar estudios de otra modalidad metodológica para su validación y aceptación más amplia de esta terapia en la población con sepsis.

Conclusiones

La mortalidad de los pacientes con sepsis y lesión renal aguda es altísima, por lo que se requieren investigar nuevas modalidades de terapias de reemplazo renal que impacten sobre la mortalidad y el desarrollo de complicaciones en estos pacientes.

En nuestro estudio piloto, se ha observado una disminución; con significancia estadística de algunos valores estrechamente relacionados con estas condiciones clínicas, por lo que consideramos que se debe de realizar más investigación en esta área para delimitar adecuadamente y establecer protocolos de atención para este grupo de pacientes, y así poder impactar de manera significativa en el desarrollo de esta tan complicada e intrincada patología del enfermo en estado crítico.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organisation. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions. World Health Organization. 2020. 56 p.
2. Tancharoen L, Pairattanakorn P, Thamlikitkul V, Angkasekwinai N. Epidemiology and Burden of Sepsis at Thailand ' s Largest University-Based National Tertiary Referral Center during 2019. 2022;
3. Wardi G, Tainter CR, Ramnath VR, Brennan JJ, Tolia V, Castillo EM, et al. Age-related incidence and outcomes of sepsis in California, 2008-2015. *J Crit Care*. abril de 2021;62:212–7.
4. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet (London, England)*. enero de 2020;395(10219):200–11.
5. Kempker JA, Martin GS. A global accounting of sepsis. *Lancet (London, England)*. enero de 2020;395(10219):168–70.
6. Vincent J-L. Highlighting the huge global burden of sepsis. Vol. 39, *Anaesthesia, critical care & pain medicine*. France; 2020. p. 171–2.
7. Gorordo-Delsol LA, Merinos-Sánchez G, Estrada-Escobar RA, Medveczky-Ordoñez NI, Amezcua-Gutiérrez MA, Morales-Segura MA, et al. Sepsis and septic shock in emergency departments of Mexico: a multicenter point prevalence study. *Gac Med Mex*. 2020;156(6):486–92.
8. Uhel F, Peters-Sengers H, van der Poll T. Initiation of renal replacement therapy in patients with sepsis: more to it than meets the eye. Vol. 6, *Annals of translational medicine*. 2018. p. S130.
9. Hellman T, Uusalo P, Järvisalo MJ. Renal Replacement Techniques in Septic Shock. *Int J Mol Sci*. septiembre de 2021;22(19).
10. Shen H-N. Renal Replacement Therapy in Sepsis. Vol. 192, *American journal of*

respiratory and critical care medicine. United States; 2015. p. 263.

11. Park SY, Shrestha S, Youn YJ, Kim JK, Kim SY, Kim HJ, et al. Autophagy primes neutrophils for neutrophil extracellular trap formation during sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(5):577–89.
12. Yu G, Cheng K, Liu Q, Wu W, Hong H, Lin X. Clinical outcomes of severe sepsis and septic shock patients with left ventricular dysfunction undergoing continuous renal replacement therapy. *Sci Rep.* 2022;12(1):1–16.