

## TERAPIAS DE DEPURACION EXTRARRENAL

*El presente artículo es una actualización al mes de agosto del 2006 del Capítulo de los Dres. Claudio Ronco y Rinaldo Bellomo del Libro Medicina Intensiva, Dr. Carlos Lovesio, Editorial El Ateneo, Buenos Aires (2001)*

### INTRODUCCIÓN

Cuando la insuficiencia renal aguda (IRA) cursa sin disfunciones adicionales de otros órganos, los pacientes pueden ser tratados en salas renales con técnicas corrientes de diálisis, siendo los resultados en la mayoría de los casos favorables.

Por el contrario, cuando la afección se asocia con una insuficiencia de múltiples órganos u otras patologías, los pacientes deberán ser tratados en unidades de cuidados intensivos, requiriéndose en estos casos de terapias alternativas de sustitución renal. De hecho, estos “pacientes en estado crítico” se caracterizan por presentar inestabilidad cardiovascular, respiratoria y metabólica grave, las que pueden contraindicar o incluso excluir las técnicas corrientes de diálisis.

La tendencia actual es a comenzar tempranamente el tratamiento de diálisis. En la mayoría de los casos esta actitud permite evitar trastornos peligrosos y condiciones que amenazan la vida. Los intentos de definir reglas fijas para el comienzo de la diálisis son, desde el punto de vista de los autores, innecesarios y a veces riesgosos para el paciente. La compleja naturaleza del síndrome IRA impone una individualización en su tratamiento y control. Los pacientes son diferentes entre sí, no pudiendo establecerse una regla para el comienzo de la terapia sustitutiva. Cuando las medidas conservadoras empiezan a fracasar en sus objetivos, y se pueden prever trastornos potenciales en un futuro inmediato, el empleo de la terapia de sustitución renal precoz podría no sólo tener efectos beneficiosos en la purificación efectiva de la sangre, sino también contribuir a evitar el progreso de las complicaciones potenciales relacionadas con la condición clínica del paciente.

Desde otro punto de vista, la terapia de sustitución renal tiene que evitar cualquier daño potencial al paciente, y no debería contribuir a empeorar sus condiciones clínicas. Algunos mediadores, proteasas y enzimas pueden activarse por el contacto de la sangre con las membranas artificiales utilizadas en los equipos dializadores, lo que puede generar trastornos vasculares o inestabilidad hemodinámica. En tal caso, los síntomas de la uremia pueden curarse pero la recuperación de la función renal puede retrasarse. Dado que se ha correlacionado la mortalidad con la duración de la anuria y de la IRA, se deberá prestar atención a los factores que afecten a este parámetro y se debería brindar una terapia de sustitución renal “suave”, con posibilidad de ser fisiológicamente bien tolerada, para evitar cualquier retraso en la recuperación renal atribuible al tratamiento.

A partir de las primeras experiencias clínicas durante la guerra de Corea, en que el riñón artificial estaba en sus inicios, se han logrado desarrollos significativos, y hoy día se puede tratar a la IRA con distintas técnicas. Básicamente, se pueden identificar tres grupos de tratamientos: a) la diálisis peritoneal, b) la hemodiálisis diaria o intermitente, y c) las terapias

continuas. Todas estas técnicas utilizan un gran número de procedimientos derivados que responden a los principios de la técnica original.

La elección de una terapia efectiva de sustitución renal depende de varias condiciones. El apoyo tecnológico y la formación del personal es una *conditio sine qua non* para la realización de cada tratamiento de sustitución. Algunas técnicas requieren menos inversión en términos de maquinaria y personal, y en algunas ocasiones pueden ser preferibles a pesar de su limitada eficacia. Por el contrario, en los pacientes críticos en terapia intensiva será necesario recurrir en general a las terapias continuas, por su mejor tolerancia fisiológica.

El operador deberá realizar una distinción neta entre los pacientes con IRA sin otras disfunciones de órganos, y los pacientes que están en estado crítico donde la IRA es solamente una de las manifestaciones de un síndrome más complejo de insuficiencia de múltiples órganos. En este sentido, mientras que los tratamientos estándares utilizados en los pacientes crónicos pueden ser adecuados para el primer grupo de pacientes, el segundo grupo requerirá del empleo de formas especiales de terapia de sustitución renal.

## REQUISITOS DE UNA ADECUADA TERAPIA DE SUSTITUCIÓN RENAL

Una vez que el deterioro de la función renal ha llegado a un punto en que el tratamiento conservador resulta inadecuado o insuficiente, la compleja naturaleza de la IRA hace necesario el empleo de una terapia efectiva de sustitución, para conseguir no solamente la purificación de la sangre sino también una corrección aceptable de los diversos trastornos clínicos y la restauración de la homeostasis del medio interno. Los requisitos clínicos y técnicos para realizar una adecuada terapia de sustitución renal se pueden resumir en los puntos incluidos en la Tabla 1.

Tabla 1. Requerimientos clínicos y técnicos para una adecuada terapia de sustitución renal en la insuficiencia renal aguda

- Institución rápida y fácil y monitorización simple del tratamiento.
- Eficiencia y eficacia adecuada de la prescripción de la terapia.
- Posibilidad de mantenimiento del peso corporal deseado.
- Ninguna restricción en la administración de líquidos y nutrientes.
- Alcanzar un balance ácidobase correcto y estable.
- Posibilidad de corrección de los desordenes hidroelectrolíticos.
- Alta biocompatibilidad con mínima o ninguna interacción con la sangre.
- Ausencia de efectos negativos sobre la función renal o duración de la IRA.
- Ajuste fácil y predecible de las dosis de las drogas.
- Mínima incidencia de complicaciones clínicas y técnicas.
- Adecuada relación costo/beneficio.

**Comienzo y monitorización.** El procedimiento debe ser fácil, rápido de poner en operación y sencillo de monitorizar. La experiencia puede variar de un centro a otro y frecuentemente el éxito de la terapia de sustitución renal está directamente relacionado con la formación del personal. Una máquina compleja de diálisis y determinadas técnicas de diálisis peritoneal requieren enfermeras bien entrenadas. Del mismo modo, las terapias continuas de sustitución renal deben ser realizadas por personal experimentado para garantizar un procedimiento seguro. La elección del tratamiento depende más a menudo de la metodología habitualmente utilizada en un departamento en particular que de una indicación clínica precisa. De todos modos, ante una carencia crónica de personal es necesario poder implementar un tratamiento sencillo y fácil que pueda ser puesto en práctica en forma rápida y que combine el rendimiento clínico con aumentos insignificantes de personal o de la carga de trabajo.

**Eficiencia y eficacia.** Bajo estos dos términos se resume la capacidad de determinada terapia de sustitución renal para eliminar de manera cuantitativa toxinas tales como la urea, y la capacidad de eliminar los desechos en una amplia gama de peso molecular. Mientras que se puede calcular fácilmente la cantidad de urea que hace falta eliminar, por medio de un balance diario del equilibrio de nitrógeno ureico, no se ha definido todavía la cantidad que se debe eliminar de otros solutos (creatinina, ácido úrico, fosfato, mediadores químicamente activos,  $\beta_2$  microglobulina, etc). Por esta razón, en base a la experiencia obtenida en los últimos años se estima que un tratamiento resulta adecuado cuando garantiza un aclaramiento diario de urea en litros que sea mayor o igual al volumen total del agua del cuerpo (TBW) y un aclaramiento diario de Vit. B<sub>12</sub> (elegida como la molécula referencia para solutos medianos) en litros igual o mayor al 60% del TBW. El agua corporal total se puede calcular por medio de tablas antropométricas o simplemente considerarlo como el 60% del peso corporal. En la práctica, Eficiencia =  $Urea\ Kt/V \geq 1$ , y Eficacia =  $Vitamina\ B_{12}\ Kt/V \geq 0,6$

donde:

K = aclaramiento en ml/min

t = la duración del tratamiento en minutos

V = el volumen en litros del agua corporal total

En la mayoría de los pacientes, incluso en presencia de un estado catabólico severo, el poder cumplir los parámetros precedentes garantiza una purificación satisfactoria de la sangre en cuanto a la urea y a otras sustancias. Mientras que la eficiencia depende de los parámetros operacionales del tratamiento, la eficacia está relacionada principalmente con el tipo de tratamiento y la membrana utilizada.

**Mantenimiento del peso corporal seco.** Debe poder obtenerse un estado óptimo de hidratación del paciente, con el fin de evitar problemas respiratorios, sobrecarga cardiovascular o hiper o hipotensión sintomática. El cumplimiento de esta condición también puede afectar la evolución del síndrome y el proceso de recuperación de la función renal. Se debe tener en cuenta que el exceso de fluidos en terceros espacios puede causar errores de apreciación. Así, puede existir una pérdida de volumen incluso en presencia de un edema importante. Los tratamientos intermitentes pueden provocar cambios de volumen agudos que no se observan con las terapias continuas.

**Tolerancia clínica y respuesta hemodinámica.** Los pacientes con IRA con frecuencia están sobrehidratados. El peso correcto del cuerpo tiene que alcanzarse con una extracción de fluidos en el transcurso de un período adecuado de tiempo, evitando la producción de disturbios hemodinámicos significativos. El rendimiento cardíaco debe mantenerse tan estable como sea posible, lo mismo que las resistencias periféricas o incluso mejorarse con el tratamiento. El cumplimiento de este objetivo puede ser difícil en los pacientes con sepsis e insuficiencia múltiple de órganos, en los que la autorregulación de la circulación sistémica está considerablemente alterada y la estabilidad hemodinámica no depende solamente del volumen intravascular.

**Corrección de los desequilibrios electrolíticos.** El tratamiento tiene que garantizar una corrección adecuada de los trastornos electrolíticos, no solamente en términos de la concentración plasmática sino también en cuanto a la concentración corporal total. Para ello, tiene que definirse y mantenerse el peso corporal correcto, para evitar los cambios electrolíticos relacionados con los estados de hipo o hiperhidratación.

**Corrección de los trastornos ácido-base.** Los pacientes con IRA presentan con frecuencia acidosis metabólica severa, aunque esto no es una regla general. El tratamiento tiene que ser capaz de corregir el desequilibrio ácido-base y mantener una equilibración adecuada continua. El bicarbonato, para este fin, es el amortiguador más fisiológico, pero se pueden utilizar también otros equivalentes alcalinos tales como el acetato o el lactato. Normalmente se añade el *buffer* al baño de dializado y/o a los fluidos de sustitución. Como para el caso de los otros electrolitos, se tiene que tratar de lograr un equilibrio preciso del *buffer*, no solamente en relación con los valores del plasma sino también en términos de balance de masa y consistencia corporal.

**Biocompatibilidad.** El tratamiento se debe realizar con materiales que aseguren la mínima interacción con la sangre. Es muy aconsejable utilizar soluciones de sustitución que sean estériles y libres de pirógenos para mejorar la biocompatibilidad del sistema. Puede ser de gran importancia el tipo de membrana utilizada para los tratamientos extracorpóreos. Las membranas celulósicas como el cuprofán pueden estimular la activación de los monocitos con secreción de citokinas y mediadores químicos. Algunos autores sugieren que estas características pueden provocar un retraso en la recuperación de la función renal. Al contrario, las membranas sintéticas como polisulfona, poliamida y AN69 producen mínimo o ningún efecto inflamatorio. Además, es posible que disminuya la concentración plasmática de varios mediadores por filtración y adsorción, reduciendo así la inmunoestimulación de macrófagos.

**Tasa baja de complicaciones.** El tratamiento tiene que ser seguro y libre de cualquier complicación técnica y/o clínica. Como se ha mencionado, no se deberían considerar solamente las complicaciones producidas durante el tratamiento, sino también cualquier posible impacto negativo del mismo sobre la recuperación renal y la restauración de la diuresis.

Los costos deberían ser apropiados para los resultados conseguidos, y el tratamiento no debería causar una intensidad de trabajo significativamente mayor para médicos y enfermeras.

## HEMODIALISIS INTERMITENTE

Tradicionalmente, los nefrólogos han manejado la IRA con hemodiálisis intermitente, realizada en forma empírica tres a seis veces por semana, durante tres a cuatro horas por sesión, con un flujo sanguíneo de 200-300 ml/min y un flujo de dializado de 500-800 ml/min. En la hemodiálisis intermitente, el *clearance* de solutos se produce fundamentalmente por difusión, mientras que el volumen es removido por ultrafiltración. El grado de *clearance* de solutos, también conocido como “dosis de diálisis“, depende de la tasa de flujo sanguíneo. Aumentando el flujo sanguíneo se aumenta el *clearance* de solutos. Las decisiones referentes a la duración y la frecuencia de la diálisis se basan en el control metabólico del paciente, el estado de la volemia, y la presencia de inestabilidad hemodinámica.

Las ventajas de la hemodiálisis intermitente incluyen una rápida remoción de solutos y de volumen. Esto resulta en una rápida corrección de los disturbios electrolíticos, tales como la hiperkalemia, y una rápida remoción de drogas u otras sustancias en intoxicaciones fatales. También disminuye la necesidad de anticoagulación en comparación con otros tipos de técnicas de depuración debido a la corta duración de la terapéutica.

La principal desventaja de la hemodiálisis intermitente es el riesgo de hipotensión sistémica producida por la rápida remoción de fluidos y electrolitos. La hipotensión se produce en aproximadamente el 20 al 30% de los tratamientos hemodialíticos. Con el fin de disminuir este efecto desfavorable se ha utilizado el aporte de sodio, el calentamiento del dializado, el aumento de la concentración de calcio en el dializado y la ultrafiltración intermitente. A pesar de ello, aproximadamente el 10% de los pacientes con IRA no pueden ser tratados con hemodiálisis intermitente debido a la inestabilidad hemodinámica. La hipotensión sistémica puede limitar la eficacia de la diálisis y resultar en un inadecuado *clearance* de solutos, insuficiente corrección ácido base, y persistente sobrecarga de volumen. Por otra parte, la hipotensión puede precipitar isquemia renal e intestinal, produciendo un retardo en la recuperación renal y sepsis por traslocación bacteriana, respectivamente. La rápida remoción de solutos también se asocia con edema cerebral y eventual aumento de la presión intracraneana. Finalmente, no existe un consenso sobre que constituye una dosis adecuada en la IRA debido a que la cinética de la urea no se puede extrapolar a lo que ocurre en la insuficiencia renal crónica.

A pesar de estas limitaciones, Schiffel y col. realizaron un estudio prospectivo randomizado comparando la diálisis intermitente diaria (6 días por semana) con la diálisis en días alternos en 160 pacientes con IRA producida por necrosis tubular aguda luego de una injuria reciente isquémica o nefrotóxica. Los pacientes con inestabilidad hemodinámica o que requirieron terapia continua no fueron incorporados al estudio. Los autores demostraron una mejoría en la sobrevida con diálisis más frecuentes, aunque el estudio presenta varias

limitaciones. A pesar de los resultados del mismo, no es claro si el aumento de la “dosis de diálisis” mejora la evolución debido a la mejoría en el control de la uremia o por reducción del volumen de fluido removido en cada diálisis, lo cual resultaría en menor inestabilidad hemodinámica.

Con fines comparativos, en la Tabla 2 se indican las ventajas y desventajas de la hemodiálisis intermitente en relación con las técnicas continuas de depuración renal.

Tabla 2.- Comparación de las técnicas de depuración renal intermitente y continua.  
**Hemodiálisis intermitente**

*Ventajas*

1. La corta duración permite que el paciente pueda ser sometido a otros métodos diagnósticos y terapéuticos
2. Menor riesgo de sangrado sistémico debido al menor empleo de heparina
3. Más adecuada para la hiperkalemia severa
4. Opcional administración de bicarbonato on line
5. Menos costosa
- 6.

*Desventajas*

1. Requiere infraestructura específica (ej. aporte de agua)
2. Se requiere un staff calificado para supervisar el procedimiento
3. Control periódico de solutos para evitar desequilibrios
4. La dosis de diálisis y el soporte nutricional pueden ser inadecuados con baja frecuencia de tratamiento
5. Episodios frecuentes de hipotensión con ultrafiltración agresiva
- 6.

**Terapia continua de reemplazo renal**

*Ventajas*

1. Las máquinas generalmente son fáciles de operar y no requieren infraestructura específica
2. El staff de UTI puede operar y monitorizar el tratamiento
3. La remoción gradual y prolongada de solutos y volumen permite un mejor control hidroelectrolítico
4. La ultrafiltración durante un periodo prolongado provee mejor estabilidad hemodinámica
5. Mejor control nutricional
6. No requiere departamento de diálisis

*Desventajas*

1. Alto requerimiento de heparina y alto riesgo de sangrado sistémico
2. Impide la movilización del paciente
3. Interrupción frecuente del tratamiento debido a problemas del filtro, y por procedimientos diagnósticos o terapéuticos
4. El costo de las soluciones de sustitución aumenta significativamente el costo del tratamiento

## ASPECTOS TÉCNICOS DE LAS TERAPIAS CONTINUAS DE DEPURACIÓN EXTRARRENAL (CRRT)

La mayoría de los pacientes que padecen insuficiencia renal aguda aislada son tratados en los departamentos nefrológicos y en las unidades de diálisis. Los resultados terapéuticos en estos pacientes con IRA sin complicaciones son buenos en un porcentaje alto de casos, y en general la terapia de elección es la hemodiálisis diaria o intermitente temporal.

En las unidades de cuidados intensivos, en cambio, la IRA ocurre frecuentemente en pacientes con complicaciones médicas o quirúrgicas y disfunción de múltiples órganos. Tales pacientes tienen un pronóstico grave y las terapias estándares de sustitución renal pueden estar contraindicadas o asociarse con riesgos potenciales. En la Tabla 3 se presentan las posibles limitaciones y contraindicaciones del tratamiento con hemodiálisis y diálisis peritoneal intermitente en los pacientes gravemente enfermos.

Tabla 3. Dificultades y contraindicaciones del empleo de la hemodiálisis y de la diálisis peritoneal en pacientes críticos con IRA

HEMODIALISIS	DIALISIS PERITONEAL
<p><i>Problemas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Intermittencia del tratamiento:</li> <li>1. Eficiencia variable del tratamiento</li> <li>• Cambios de líquidos y electrolitos:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Inadecuado control metabólico</li> <li>2. Restricción de líquidos y electrolitos</li> <li>3. Difícil balance de solutos</li> <li>4. Inestabilidad cardiovascular</li> <li>5. Trastornos neurológicos</li> </ol> </li> <li>• Requerimiento de máquinas y personal</li> <li>• Sistema de control de la ultrafiltración</li> </ul>	<p><i>Problemas:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bajos aclaramientos de solutos.</li> <li>• Escaso control metabólico:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Hiperglucemia</li> <li>2. Pérdida de proteínas</li> </ol> </li> <li>• Baja ultrafiltración:               <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Infecciones</li> <li>2. Fuga de líquido</li> <li>3. Trastornos cardíacos</li> <li>4. Insuficiencia respiratoria</li> </ol> </li> </ul>
<p><i>Contraindicaciones:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inestabilidad cardiovascular</li> <li>• Hipotensión severa</li> <li>• Riesgos hemorrágicos</li> </ul>	<p><i>Contraindicaciones:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cirugía abdominal</li> <li>• Disfunciones miocárdicas</li> <li>• Problemas respiratorios</li> </ul>

### Antecedentes históricos

A partir de las experiencias previas de Henderson y Silverstein que utilizaron la ultrafiltración como un tratamiento para la sobrecarga líquida y la azotemia, Peter Kranier describió un método nuevo denominado *hemofiltración arteriovenosa continua* (CAVH).

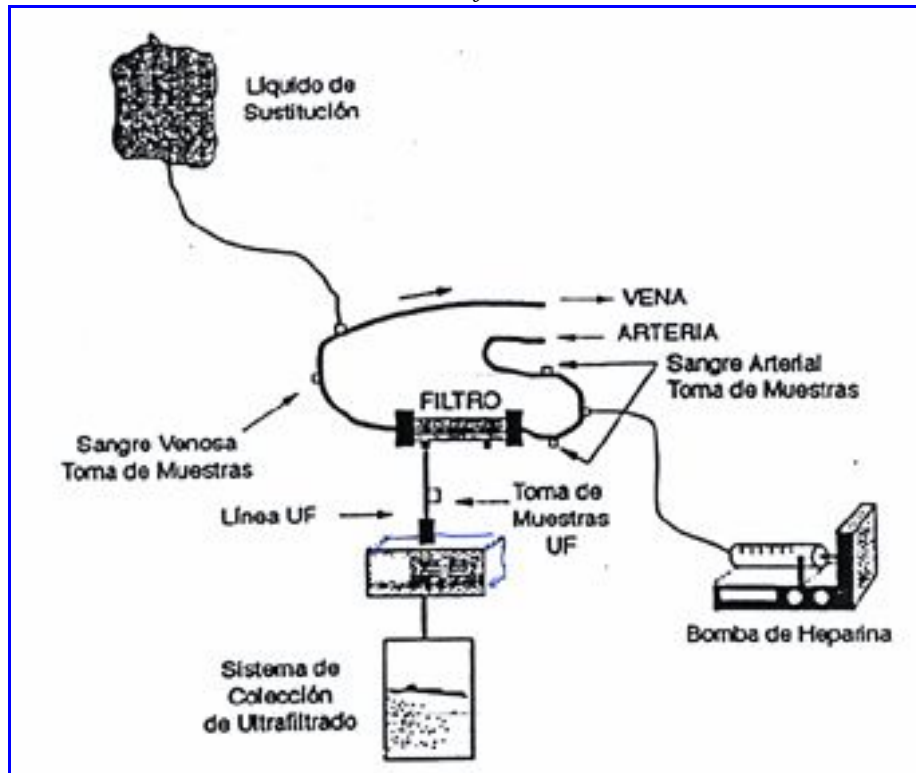


Fig. 1. Hemofiltración arteriovenosa continua.

La intención del procedimiento era utilizar una forma continua de terapia de sustitución renal en lugar de la hemodiálisis intermitente o hemofiltración. La CAVH era considerada como una alternativa a otras terapias y estaba limitada a un grupo pequeño de investigadores, hasta que Lauer y colaboradores, en 1983, describieron las características operacionales únicas del sistema y la potencialidad enorme para el tratamiento de la IRA en los departamentos de cuidados intensivos.

La hemofiltración arteriovenosa continua (CAVH) es una terapia extracorpórea en la que el agua, los electrolitos y otros solutos de bajo peso molecular son eliminados de los pacientes por convección en un período prolongado de tiempo. La ultrafiltración tiene lugar en un filtro pequeño por el gradiente hidrostático de presión que se crea a través de una membrana semipermeable (Fig. 1). Al mismo tiempo, el volumen eliminado es reconstituido por la administración de un fluido de sustitución con una composición similar a la del plasma normal. No se utilizan bombas y el gradiente arteriovenoso de presión representa la fuerza de empuje que mueve la sangre dentro del circuito extracorpóreo. La CAVH facilita una terapia de sustitución renal sin interrupción para los pacientes con IRA. El objetivo es conseguir de 12 a 18 litros/24 horas de ultrafiltrado, que constituye el equivalente de una tasa de filtración glomerular de 8 a 14 ml/min. Es posible reemplazar el líquido ultrafiltrado en su volumen total con el fin

de bajar la concentración de los solutos del plasma; reemplazarlo parcialmente para conseguir un control del volumen y de la concentración de solutos, o no reemplazarlo en absoluto para conseguir un control máximo del fluido corporal.

En los últimos años se ha utilizado frecuentemente la CAVH en el tratamiento de los pacientes con sobrecarga de líquidos, IRA complicada, trastornos ácido-base y trastornos electrolíticos, y en pacientes que no pueden ser tratados con otras formas de terapia por las complicaciones clínicas o técnicas que tienen. La simplicidad del procedimiento, y la fácil monitorización, junto con la tolerancia clínica excelente, constituían las mayores ventajas. La baja eficiencia y posible coagulación de los filtros representaban la mayor limitación a una aplicación clínica más amplia. La mayor parte de estos límites y las complicaciones del pasado han sido superados por el uso de una bomba de sangre en el circuito extracorpóreo y el uso de catéteres de doble luz para la canulación de una sola vena (CVVH). Se han conseguido ventajas adicionales con el uso del dializado contracorriente en el compartimiento ultrafiltrado, permitiendo de este modo la purificación de la sangre y una eficiencia adicional (CAVHD-CVVHD).

La evolución del concepto básico de la CAVH en una serie de distintos procedimientos ha provocado un creciente interés en las terapias continuas, las que se utilizan con frecuencia creciente en diferentes ámbitos clínicos.

### **Mecanismos de remoción de solutos**

*Difusión.* En la hemodiálisis, el transporte de solutos se produce a través de una membrana semipermeable que presenta sangre en un lado y el fluido de diálisis en el otro. La magnitud del clearance difusivo está determinado por el peso molecular del soluto, o más precisamente por el radio de Einstein-Stokes de las moléculas, el gradiente de concentración a través de la membrana, la temperatura y la superficie, espesor y tamaño de los poros de la superficie de la membrana.

El transporte es bidireccional, con los solutos tales como la urea y el potasio pasando de la sangre al dializado, y otros solutos tales como el calcio y el bicarbonato pasando del líquido de diálisis a la sangre. El líquido de diálisis está constituido de modo de facilitar la normalización de los electrolitos del plasma y de la azotemia. El mismo se aporta en forma continua y fluye a través del dializador en dirección opuesta (contracorriente) al flujo de sangre, manteniendo los gradientes de concentración a través de la membrana y maximizando la cantidad de solutos removidos. El exceso de sodio y de cloro no es removido primariamente por difusión, sino por convección. La difusión podrá corregir las anomalías en la concentración (hipo o hipernatremia), si las mismas están presentes.

*Convección.* En la hemofiltración, la presión hidrostática fuerza el agua del plasma a través de una membrana semipermeable. Las membranas utilizadas para hemofiltración son mucho más permeables al agua que las de hemodiálisis convencional, permitiendo una alta tasa de filtración para una determinada presión hidrostática transmembrana (PHT). El coeficiente de ultrafiltración es una medida de la capacidad de la membrana para remover agua, expresado en mililitros removidos por hora, por mm Hg de PHT (mL/hr/mm Hg). Habitualmente se logra un alto coeficiente de ultrafiltración con membranas de grandes poros, y ello se acompaña con un aumento del *clearance* convectivo de los solutos voluminosos.

En la hemofiltración no hay líquido de diálisis, y por tanto no hay un gradiente de concentración para el transporte difusivo de solutos. Los solutos del plasma se mueven con el agua a través de la membrana, transportados por fuerzas de fricción entre el agua y los mismos. Una consecuencia importante de cualquier terapia de reemplazo basada en la convección es el requerimiento de líquido de reemplazo, puesto que obviamente no puede ser mantenida la remoción continua de fluido plasmático por más de pocas horas.

Tanto para la difusión como para la convección, el *clearance* de solutos se analiza en forma convencional en términos de tres categorías de tamaño molecular: pequeño, mediano y grande. En general, la permeabilidad de las membranas disminuye a medida que el tamaño de la molécula de soluto aumenta. Las propiedades de los solutos en cada categoría pueden ser comparadas con un soluto marcador representativo.

Los solutos pequeños, con un peso molecular (mw) de hasta 200 daltons (urea: 60 mw), pasan fácilmente a través de todas las membranas. En la hemofiltración, la urea aparece en el filtrado en una concentración similar a la del plasma. En diálisis, se produce una equilibración casi completa entre el plasma y el dializado.

Las moléculas de tamaño medio, entre 300 y 2.000 daltons (Vitamina B12: mw = 1.355), incluyen una variedad de toxinas urémicas. El significado clínico de esta categoría de solutos en la insuficiencia renal aguda no es claro. Las membranas de alto flujo son mucho más permeables a las moléculas de tamaño medio que las membranas convencionales.

Las grandes moléculas, entre 2.000 y 50.000 daltons ( $\beta_2$  microglobulina: mw = 11.000), no cruzan ninguna membrana de diálisis ni de hemofiltración en forma satisfactoria, aunque las membranas de alto flujo logran cierta remoción de estas sustancias. Su significado clínico no es claro en la insuficiencia renal aguda, aunque la acumulación de  $\beta_2$  microglobulina en los dializados crónicos se asocia con enfermedad. Para algunas moléculas de gran tamaño, la remoción desde el plasma se produce más por absorción sobre la membrana que por pasaje a través de ésta hacia el hemofiltrado.

Existen pocos datos para establecer las ventajas de una técnica sobre otra. Sin embargo, estudios comparando los *clearance* convectivo y difusivo han mostrado que las sustancias de peso molecular medio y las grandes moléculas tales como la vancomicina son mejor removidas por convección. Algunas de las moléculas implicadas en la sepsis y en la disfunción orgánica múltiple son de tipo medio, y por lo tanto la terapéutica convectiva podría ser útil como terapia adyuvante en el shock séptico.

## Nomenclatura

*Hemodiálisis continua (CAVHD-CVVHD)*. Este término define un tratamiento prevalentemente difusivo en que la sangre y el líquido de diálisis circulan en contracorriente. Como elemento a través del cual se realiza el intercambio se utiliza una membrana de celulosa de baja permeabilidad. La tasa de ultrafiltración es aproximadamente igual a la pérdida de peso programada. Cuando el tratamiento se realiza en forma continua, el circuito puede ser arteriovenoso o venovenoso (CAVHD-CVVHD).

*Hemofiltración (CAVH-CVVH)*. Este término define un tratamiento exclusivamente convectivo realizado con membranas de alta permeabilidad. El líquido ultrafiltrado es total o

parcialmente sustituido por una solución estéril. Cualquier pérdida de peso que ocurre es el resultado de la diferencia entre la tasa de ultrafiltración y la de reinfusión. En este caso no se utiliza ningún líquido de diálisis. Se puede realizar el tratamiento en ambas formas, arteriovenosa o venovenosa (CAVH o CVVH), pudiendo obtenerse entre 12 y 30 litros de intercambio por día.

*Hemodiafiltración continua (CAVHDF-CVVHDF)*. Es un tratamiento en el cual se combina la difusión y la convección, utilizando una membrana de alta permeabilidad. La sangre y el líquido circulan tal como en la hemodiálisis, pero normalmente se produce una ultrafiltración por encima de la pérdida de peso programada. Con el fin de conseguir un equilibrio de fluidos, la solución estéril entra de nuevo en el paciente a un ritmo adecuado. El fluido de reemplazo puede ser infundido antes (predilución) o después (posdilución) del filtro. Este tratamiento se puede realizar en forma arteriovenosa o venovenosa (CAVHDF-CVVHDF).

*Diálisis continua de alto flujo (CHFD)*. Este término describe un tratamiento que utiliza membranas de diálisis de alta permeabilidad con un flujo de sangre y de dializado a través de un sistema de contracorriente, y en el cual la producción de ultrafiltrado es controlada por bombas sanguíneas, de modo que existe un balance entre la filtración y la retrofiltración, con el ultrafiltrado produciéndose en la porción proximal de las fibras y la reinfusión por retrofiltración en la parte distal de las mismas, de modo que no se requiere líquido de reemplazo. La difusión y la convección están combinadas, y la alta tasa de filtración que ocurre en la parte proximal del dializador está contrarrestada por la retrofiltración que ocurre en la parte distal.

Recientemente Ronco y colaboradores han mostrado que la CHFD (35 ml/kg/min) mejora la sobrevida en pacientes con insuficiencia renal aguda, en comparación con las dosis convencionales (20 ml/kg/min). Debido a que la sepsis es la causa mayor de complicaciones asociadas con el desarrollo de insuficiencia renal así como la mortalidad en esta población, es interesante especular que el aumento de la remoción de mediadores inflamatorios con convención podría desempeñar un factor en la mejoría de la sobrevida. La confirmación de esta hipótesis requiere de estudios más extensos.

*Ultrafiltración lenta continua (SCUF)*. Este término define un tratamiento cuyo objetivo principal es la eliminación de líquidos. Se utilizan filtros de alta permeabilidad y el líquido se elimina del cuerpo sin proporcionar ninguna solución de sustitución. En los pacientes en estado crítico, la SCUF se realiza en forma continua con tasas de filtración muy bajas (1-2 ml/min). Se pueden utilizar ambas formas, arteriovenosa y venovenosa.

*Plasmaféresis continua (PF)*. Este término describe un tratamiento que utiliza filtros de plasma peculiares. En estos filtros, la membrana permite el pasaje de sustancias de elevado peso molecular. El plasma total es filtrado y la sangre es reconstituida por la infusión de los derivados del plasma: plasma fresco congelado, albúmina u otros fluidos. El tratamiento pretende la eliminación de las proteínas o de solutos unidos a proteínas, que no se pueden eliminar con una hemofiltración sencilla.

*Hemoadsorción continua (HP)*. Este término define una forma de tratamiento en el cual la sangre circula sobre un lecho cubierto de polvo de carbón para eliminar los solutos por adsorción. La técnica está indicada específicamente en los casos de insuficiencia renal aguda tóxica, envenenamiento o intoxicación. Este tratamiento frecuentemente produce una reducción

de plaquetas y proteínas, debiendo utilizarse en casos específicos, bajo una supervisión intensiva y continua.

En la Tabla 4 se indican los diversos tratamientos de reemplazo posibles de ser utilizados en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda. En la Fig. 2 se indican algunas máquinas disponibles para la realización de técnicas de CRRT. En la Fig. 3, por su parte, se diagraman los mecanismos operativos de algunos de estos métodos terapéuticos.

Tabla 4.- Técnicas de depuración extrarrenal.

TÉCNICA	ABREVIATURA	DIFUSIÓN	CONVECCIÓN	MEMBRANA	ACCESO VASCULAR	LÍQUIDO DE REPOSICIÓN	RETRO-FILTRACIÓN	TIEMPO DE TRATAMIENTO
Hemodiálisis intermitente	HD	+++++	+----	Celulósica	Fistula o V-V	No	+----	3/semana (4 hs)
Hemodiálisis diaria	HD diaria	+++++	+----	Celulósica	Fistula o V-V	No	+----	7/semana (2-3 hs)
Hemofiltración intermitente	HF	----	+++++	Sintética	Fistula o V-V	Si	----	3/semana (30 l)
Hemofiltración diaria	HF diaria	----	+++++	Sintética	Fistula o V-V	Si	----	7/semana (20 l)
Hemodiafiltración intermitente	HDF	+++--	+++--	Sintética	Fistula o V-V	Si	+----	3/semana (3 hs, 9)
Hemodiafiltración diaria	HDF diaria	+++--	+++--	Sintética	Fistula o V-V	Si	+----	7/semana (3 hs, 4-6)
Diálisis de alto flujo intermitente	HFD	++++-	+++--	Sintética	Fistula o V-V	No	+++++	3/semana (3-4)
Diálisis de alto flujo diaria	HFD diaria	++++-	+++--	Sintética	Fistula o V-V	No	+++++	7/semana (2-3)
Hemofiltración A-V continua	CAVH	----	+++++	Sintética	Arteria-Vena	Si	----	Continua
Hemofiltración V-V continua	CVVH	----	+++++	Sintética	Arteria-Vena	Si	----	Continua
Hemodiálisis A-V continua	CAVHD	+++++	+-----	Celulósica	Arteria-Vena	No	----	Continua
Hemodiálisis V-V continua	CVVHD	+++++	+-----	Celulósica	Vena-Vena	No	----	Continua
Hemodiafiltración A-V continua	CAVHDF	+++--	+++--	Sintética	Arteria-Vena	Si	----	Continua
Hemodiafiltración V-V continua	CVVHDF	+++--	+++--	Sintética	Vena-Vena	Si	----	Continua
Diálisis de alto flujo A-V continua	CAVHFD	++++-	+++--	Sintética	Arteria-Vena	No	+++++	Continua
Diálisis de alto flujo V-V continua	CVVHFD	++++-	+++--	Sintética	Vena-Vena	No	+++++	Continua
Ultrafiltración intermitente	UF	----	+++++	Sintética	Vena-Vena	No	----	3/semana (2-3 l)
Ultrafiltración diaria	UF diaria	----	+++++	Sintética	Vena-Vena	No	----	7/semana (1-2 l)
Ultrafiltración continua	SCUF	----	+++++	Sintética	A-V o V-V	No	----	Continua
Ultrafiltración continua con baño	SCUF-D	+++--	+++--	Sintética	A-V o V-V	No	----	Continua

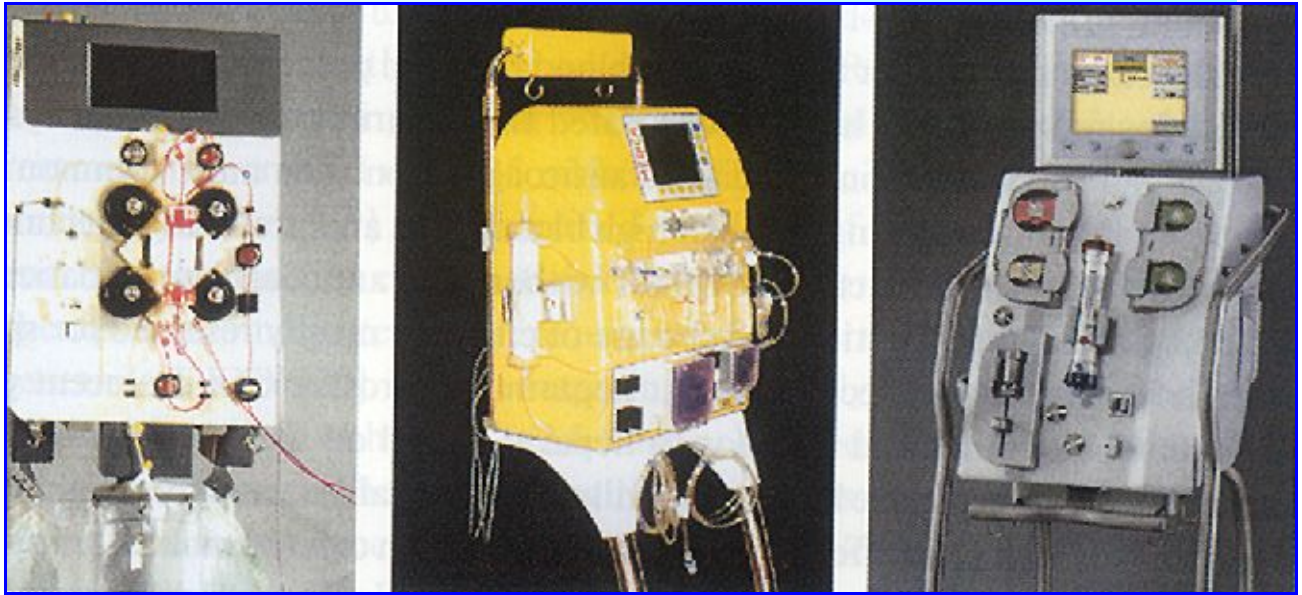
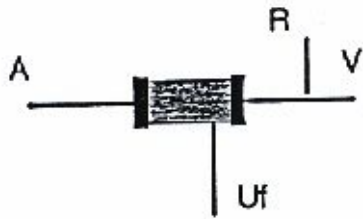


Fig. 2.- Equipos Prisma, Equasart y Aquaris para la realización de técnicas de CRRT.



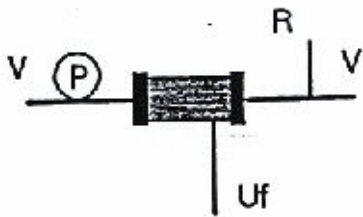
**CAVH**

Hemofiltración Arterio-Venosa Continua

$Q_b = 50-100$  ml/min

$Q_f = 8-12$  ml/min ( $K = 11-17$  L/24 hs)

Eficacia limitada para solutos pequeños



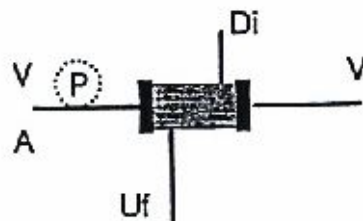
**CVVH**

Hemofiltración Venosa-Venosa Continua

$Q_b = 50-200$  ml/min

$Q_f = 10-20$  ml/min ( $K = 14-28$  L/24 hs)

Eficacia mejorada para solutos pequeños



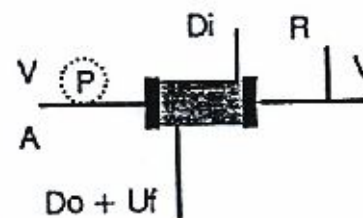
**CAVHD-CVVHD**

Hemodiálisis A-V o V-V Continua

$Q_b = 50-200$  ml/min;  $Q_f = 2-5$  ml/min

$Q_d = 10-30$  ml/min ( $K = 20-40$  L/24 hs)

Eficaz para solutos pequeños pero menos eficaz para solutos grandes (membrana de bajo flujo)



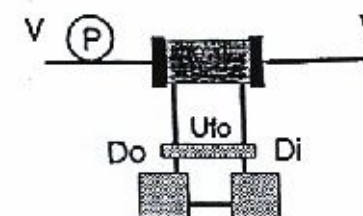
**CAVHDF-CVVHDF**

Hemodiafiltración A-V o V-V Continua

$Q_b = 50-200$  ml/min,  $Q_f = 8-15$  ml/min

$Q_d = 10-40$  ml/min ( $K = 20-50$  L/24 hs)

Eficacia mejorada para solutos pequeños y grandes (membrana de alto flujo más difusión)



**CHFD**

Diálisis Continua de Alto Flujo

$Q_b = 100-250$  ml/min,  $Q_f = 2-10$  ml/min

$Q_d = 50-100$  ml/min ( $K = 40-60$  L/24 hs)

Mismas ventajas de CVVHDF, pero sin necesidad de sustitución (filtración y retrofiltración)

Fig. 3. Diagramas operativos de distintas formas de depuración extrarrenal.

## Los accesos vasculares

La hemofiltración y la hemodiálisis continua se pueden realizar a través de un circuito arteriovenoso (CAVH-CAVHD) o a través de una bomba mecánica capaz de impulsar la sangre (CVVH-CVVHD). Con una conexión arteriovenosa, el acceso vascular debería permitir un procedimiento biocompatible, bien tolerado clínicamente y flexible, sin reducción del lumen interior.

La canulación percutánea de una arteria y una vena facilita un acceso circulatorio adecuado para la CAVH. La arteria y vena femorales son particularmente adecuadas para este procedimiento. También se pueden utilizar la arteria y la vena braquial.

Los catéteres deben tener una resistencia baja, con un diámetro adecuado (2 mm) y una longitud reducida (80-100 mm). La resistencia de todo el circuito extracorpóreo tiene que reducirse al mínimo con el fin de evitar el uso de catéteres gruesos, los que presentan un riesgo más alto de hemorragias sin ventajas específicas.

En algunos casos se puede utilizar un *shunt* de Scribner. En este acceso, es posible que la circulación de la sangre esté limitada y existe el riesgo de una oclusión de las ramas. Esto puede ser grave no solamente para el tratamiento agudo, sino también para el uso posterior de los vasos en las terapias crónicas de sustitución.

Se está utilizando cada vez más frecuentemente en la rutina clínica el método venovenoso con el agregado de bombas. En este caso es posible realizar la CVVH-CVVHD con un catéter de doble luz o con un catéter de un solo lumen con una máquina de doble bomba. El uso de la bomba de sangre permite tratar a los pacientes gravemente hipotensos y reducir los riesgos relacionados con la canulación arterial. En el sistema arteriovenoso, generalmente existe una circulación de sangre entre 50 a 120 ml/min para una presión media arterial de 60-90 mmHg. En un circuito de bombeo, en cambio, la circulación sanguínea puede ajustarse a valores muchos más altos sin ningún problema técnico.

## El circuito extracorpóreo

Existen varios factores que pueden afectar la tasa de circulación sanguínea y como consecuencia, a la ultrafiltración en la CAVH. Es posible reconocer cinco resistencias en el circuito sanguíneo: el acceso arterial, la línea arterial, el hemofiltro, la línea venosa y el acceso venoso. Las líneas arteriales y venosas deben ser tan cortas como sea posible para evitar una pérdida de presión innecesaria a lo largo de las mismas. Dado que existen presiones bajas en el sistema, se deben utilizar todas las posibilidades con el fin de reducir la resistencia del circuito y conseguir de tal forma un rendimiento óptimo que permita alcanzar la máxima eficiencia. Una reducción de la longitud de la línea arterial incrementará la presión hidrostática sanguínea dentro del filtro. Cuando se utiliza una bomba de sangre, estos aspectos carecen de importancia, debido a que el flujo sanguíneo está mecánicamente asegurado a pesar de que se produzcan grandes variaciones de las resistencias en el circuito extracorpóreo.

## Las membranas

Las membranas que se utilizan para llevar a cabo las técnicas de depuración extracorpóreas pueden ser de celulosa o sintéticas.

Las membranas de celulosa (cuprofán, hemofán, acetato de celulosa) están consideradas en general como membranas de flujo bajo, o sea que tienen un coeficiente de permeabilidad al agua:  $K_m < 10 \text{ ml/hr} \times \text{mmHg} \times \text{m}^2$ . Son muy delgadas (5 a 15 micras de espesor de pared) y tienen una estructura simétrica con una porosidad uniforme. Son hidrófilas. Rara vez se utilizan en las terapias continuas.

Las membranas sintéticas (polisulfona, poliamida, poliacrilonitrilo) son de alto flujo, con un  $K_m > 30 \text{ ml/hr} \times \text{mmHg} \times \text{m}^2$ . El espesor de la pared varía entre 40 y 100 micras, con una estructura asimétrica compuesta de una capa interior y una capa esponjosa rodeándola. Tienen poros más grandes y son hidrofóbicas. Estas membranas tienen coeficientes de cribado elevados dentro de un gran espectro de pesos moleculares, siendo por lo tanto más apropiadas para los tratamientos convectivos. Cuando se utilizan las membranas sintéticas, el tratamiento extracorpóreo no queda adecuadamente definido por el término "hemodiálisis". Debería denominarse "hemodiafiltración", en el caso de utilizarse una solución de sustitución, o "diálisis de alto flujo" si está presente el mecanismo de filtración-retrofiltración, y no hace falta realizar una sustitución. Las membranas convencionales de hemodiálisis tienen una permeabilidad hidráulica insuficiente para facilitar la eliminación adecuada del fluido en la CAVH-CVVH. Por esta razón, se utilizan las membranas sintéticas de alta permeabilidad, las que permiten estos tratamientos convectivos. Dado que durante el tratamiento existen tensiones bajas en la CAVH, se deben tener en cuenta todos los factores que afectan al gradiente de presión transmembrana (Fig. 4).

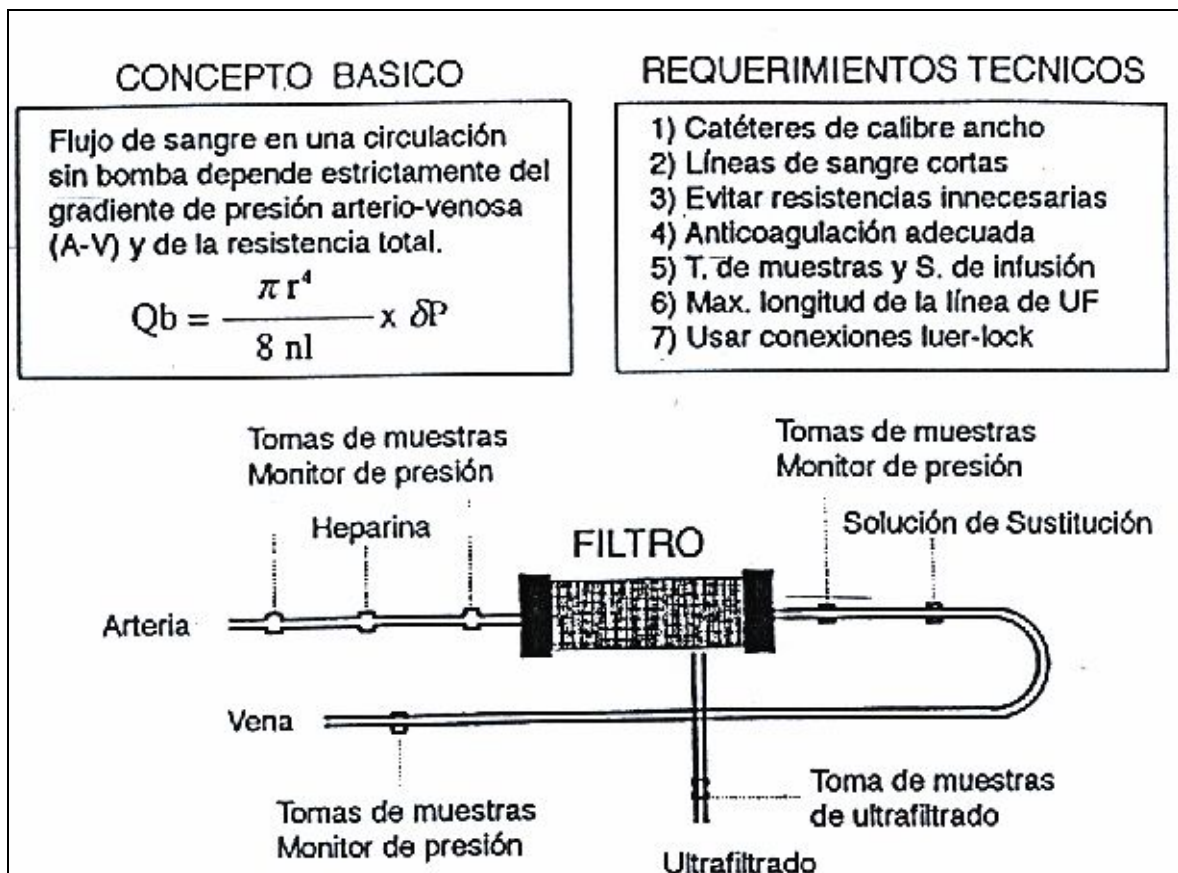


Fig. 4. Sistema de CAVH.

La simple presión hidrostática de la sangre ( $P_b$ ) sería insuficiente para conseguir cantidades significativas de filtración sin la contribución de una succión en el compartimento de ultrafiltración. Por esta razón, es imprescindible colocar la bolsa de recolección de ultrafiltración en la posición más baja posible, para maximizar la tasa de flujo de ultrafiltrado. No se recomienda, sin embargo, una succión adicional, porque podría causar la coagulación precoz del filtro. En la CVVH, la presión hidrostática generada por la bomba provoca flujos sanguíneos más altos que son suficientes para facilitar las cantidades adecuadas de filtración sin necesidad de recurrir a ningún mecanismo adicional. En los tratamientos convectivos, donde se utilizan unas membranas de alta permeabilidad, los coeficientes de cribado elevados para varios solutos igualan la eliminación de la tasa de ultrafiltración y el cálculo de los resultados obtenidos de eficiencia es fácil. En el caso de los tratamientos donde se utilizan la difusión y la convección simultáneamente (CAVHD-CVVHD y las técnicas derivadas), es posible emplear membranas con permeabilidad más baja. Sin embargo, dado que frecuentemente se utilizan sistemas precisos de control de ultrafiltración, el uso de membranas de alta permeabilidad, incluso en estos tratamientos, ofrece ventajas definitivas, ya que quitan solutos dentro de un espectro más amplio de pesos moleculares. Más aún, las membranas sintéticas han demostrado interesantes cualidades de adsorción sobre varias moléculas, incluyendo las citocinas y los autocoides. Estas cualidades, junto con una mejor biocompatibilidad, parecen representar una base razonable para la elección final de este tipo de membranas para las terapias continuas.

### **Hemofiltros y hemodializadores**

La CAVH es un sistema que opera bajo condiciones de bajo flujo de sangre, bajo régimen de presión y un equilibrio de presión de filtración. Estas observaciones enfatizan la importancia de adaptar el tamaño y la geometría del hemofiltro a las condiciones operacionales. En un hemofiltro normal mientras se elimina el agua por ultrafiltración, las proteínas del plasma, el hematocrito y la viscosidad se incrementan. La disminución progresiva de la presión hidrostática se acompaña de un aumento en la presión oncótica provocada por las proteínas. Es posible que dentro del filtro exista un punto en el cual termina la ultrafiltración debido a la equivalencia entre las fuerzas hidrostáticas y oncóticas actuando en direcciones opuestas. Dentro del filtro, en este caso, la hemoconcentración incrementa la resistencia a la circulación y aumenta el riesgo de coagulación. Teniendo en cuenta estos conceptos, se ha mejorado la geometría de la circulación sanguínea y el diseño del dispositivo. Según la ley de Hagen Poiseuille, un filtro más corto con una zona más grande de sección transversal debería permitir circulaciones sanguíneas más elevadas para cada gradiente A-V de presión, y evitar la equilibración de las presiones de filtración. Los resultados conseguidos con tales filtros han confirmado esta hipótesis y han permitido la reducción significativa del requerimiento de heparina con una vida más larga de filtro. Otra idea llevó al desarrollo de nuevas membranas con un diámetro interior más grande de las fibras ( $25\mu$ ), lo que garantiza una resistencia más baja del dispositivo y reduce el riesgo de coagulación en el segmento distal de las fibras. Como alternativa, también se han diseñado dispositivos de placas para la CAVH. A pesar de la necesidad de mucho espacio para estos hemofiltros, la geometría de los mismos podría representar una ventaja real en la reducción de la cantidad de heparina utilizada durante el tratamiento.

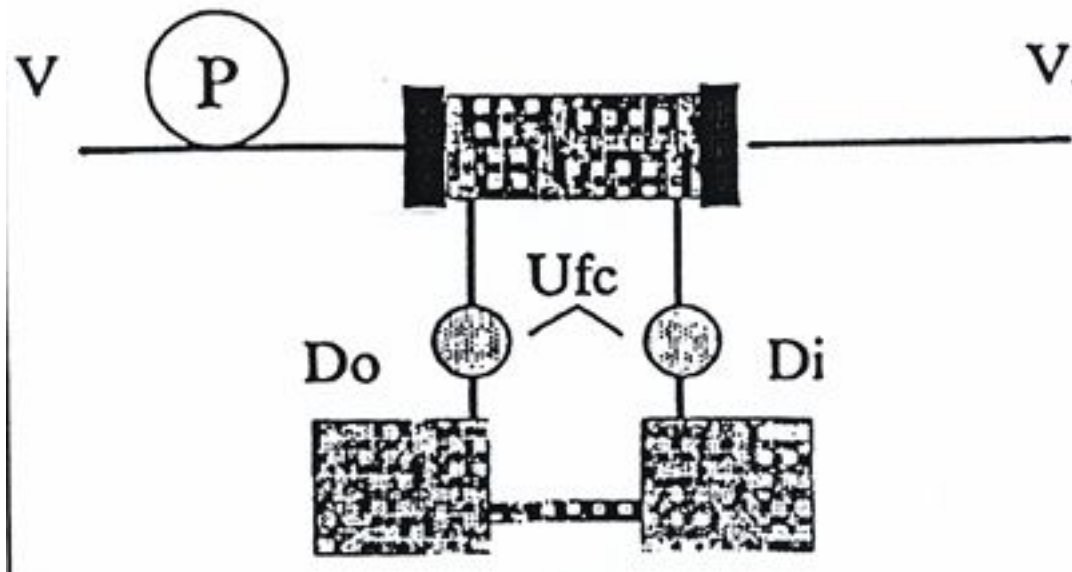
Todos estos aspectos pueden perder importancia cuando se añade una bomba de sangre al circuito y la circulación extracorpórea se mantiene independientemente de la presión arterial del paciente. Por otra parte, desde que se realiza cada vez con más frecuencia CAVHD y CVVHD, todos los filtros actuales tienen dos compartimientos con el fin de permitir la circulación de la solución de diálisis. Así pues, cuando se utilizan membranas de alta permeabilidad, los dispositivos deberían designarse hemodiafiltros o dializadores de alto flujo en vez de hemofiltros. Hoy en día es posible utilizar distintos dispositivos para las terapias continuas. Mientras que los dispositivos más grandes ( $0,6 \text{ m}^2$ ) pueden utilizarse en pacientes con una presión sanguínea arterial estable o con una bomba de sangre, los filtros más cortos y más pequeños ( $0,2 \text{ m}^2$ ) con una resistencia más baja, pueden ser muy útiles en los pacientes con hipotensión severa. Esta aproximación terapéutica permite una vida más larga del filtro y la necesidad de emplear menos heparina, y reduce la frecuencia de fallos del tratamiento por razones técnicas. En los tratamientos en que se emplean flujos sanguíneos y del líquido más altos, es posible utilizar dispositivos de un metro cuadrado o más sin ningún problema importante.

### **Eficiencia y técnicas**

El control metabólico de la insuficiencia renal aguda normalmente requiere como mínimo 15-20 litros de aclaramiento de urea por día. Cuando es imposible alcanzar tal resultado con la técnica clásica de la CAVH, se puede utilizar la predilución, succión, circulación asistida por bombeo, la adición de difusión y otras técnicas para mantener el nivel BUN del paciente bajo un control adecuado.

La CAVH, como fue diseñada originariamente, facilita un máximo de 17 litros/24 horas de ultrafiltración con un transporte puramente convectivo. También se utiliza la convección pura con los filtros nuevos de CAVH, de alto rendimiento; pero en algunos pacientes, incluso una depuración total diaria de 20-22 litros puede ser insuficiente. Cuando se utiliza una bomba de sangre, es fácil aumentar el flujo sanguíneo y es posible alcanzar una depuración total diaria de 30 litros. En este caso, sin embargo, hay que reinfundir grandes cantidades de la solución de reemplazo y el equilibrio de fluidos puede llegar a ser complicado. Recientemente, algunos autores han descrito la posibilidad de utilizar la difusión además de la convección, o solamente la difusión para el tratamiento de la insuficiencia renal aguda en UTI. En este caso, generalmente, se consigue la depuración de moléculas pequeñas haciendo circular cantidades limitadas de dializado dentro del compartimiento de ultrafiltración del filtro. Pero en estos tratamientos la depuración de las moléculas medias puede ser muy baja debido al uso de una membrana de baja permeabilidad hidráulica, o por la poca capacidad de difusión de aquéllas. Si se considera que el paciente en UTI que padece una insuficiencia renal aguda con complicaciones sépticas, fallo multiorgánico y un catabolismo grave produce una gran cantidad de sustancias (mediadores químicos, sustancias vasoactivas, citokinas, etc.) de moléculas medianas (500-5.000 daltons), está claro que un tratamiento correcto tiene que conseguir no solamente un control óptimo de los niveles de nitrógeno ureico en sangre sino también una purificación sanguínea satisfactoria de estas sustancias. En este caso es necesaria una cierta cantidad de convección, la que deberá obtenerse con membranas sintéticas, debido a sus capacidades más altas de cribado. Recientemente se ha propuesto un sistema nuevo llamado diálisis continua de alto flujo (CHFD) (Fig. 5), que permite satisfacer las demandas con cantidades adecuadas de convección y difusión, cantidades reducidas de la solución de sustitución y fácil supervisión.

Básicamente, este tratamiento es una forma mejorada de la hemodiálisis continua. El sistema consiste en un circuito de hemodiálisis continua modificado con el fin de conseguir un control continuo del volumen de dializado. Se utiliza un dializador de alta permeabilidad y se añaden dos bombas al circuito del líquido de diálisis. Una vez que se ha establecido y facilitado el flujo de entrada del líquido de diálisis por la primera bomba (P1); la segunda bomba (P2), aplicada a la salida de dializado, regula la ultrafiltración neta según un módulo de programación específica.



$$Q_b = 100-250 \text{ ml/min.}; Q_f = 2-10 \text{ ml/min.}, Q_d = 50-100 \text{ ml/min.}$$

El líquido de diálisis se puede usar en recirculación o en paso único

Fig. 5. Diálisis Continua de Alto Flujo (CHFD).

### Anticoagulación

La infusión continua de heparina normalmente facilita una anticoagulación adecuada durante el tratamiento. El objetivo es obtener el máximo efecto del anticoagulante dentro del filtro con mínimos efectos sistémicos.

Las tasas de infusión de 300-600 UI/hora de heparina son satisfactorias en las circulaciones mantenidas por bombeo, siendo posible que se requieran mayores cantidades en los sistemas arteriovenosos. Sería ventajoso poder utilizar un tratamiento totalmente libre de heparina en algunos pacientes con alto riesgo de hemorragias, o por lo menos disponer de una administración supervisada de pequeñas cantidades. En estos casos, y como alternativa, se han utilizado la heparinización regional (heparina y protamina), el citrato, la prostaciclina y las heparina de bajo peso molecular.

Durante la terapia continua se puede lograr una reducción en el requerimiento de heparina mediante: a) lavado adecuado del filtro en vez de utilizar grandes cantidades de solución salina heparinizada, b) mantenimiento de la circulación sanguínea por encima de 100 ml/min., y una fracción de filtración por debajo del 20%, c) utilización de predilución cuando haga falta, d) lavados frecuentes del filtro con una solución salina, y e) utilización de membranas biocompatibles.

Se han utilizado también sustancias para cubrir la superficie interior de las fibras con el fin de hacerlas más biocompatibles. El desarrollo más reciente para reducir el riesgo de coagulación en las fibras consiste en la mejoría de la geometría sanguínea del filtro, para conseguir circulaciones sanguíneas más altas y fracciones de filtración más bajas para un determinado gradiente arteriovenoso. Aunque la utilización de una bomba de sangre puede reducir la necesidad de heparina y la coagulación de las fibras, es frecuente que después de 24 horas la permeabilidad de la membrana disminuya significativamente, siendo necesario cambiar el filtro para evitar reducciones peligrosas en la eficiencia del tratamiento.

### **Reinfusión y líquidos de sustitución**

La calidad del líquido de sustitución depende de los requisitos clínicos del paciente. En el mercado existen varias soluciones preparadas, incluyendo las de nutrición parenteral. El establecimiento temprano de una alimentación parenteral equilibrada garantiza mejores resultados clínicos a partir del control del catabolismo y de la producción de nitrógeno ureico. Ello aumenta la eficacia del tratamiento porque existe un mejor control metabólico de los niveles de urea. Las otras ventajas específicas surgen de la manipulación de la composición del fluido extracelular, facilitado por una hemofiltración continua. La corrección de la acidosis metabólica y de los trastornos electrolíticos representa una de las aplicaciones más importantes de esta terapia. Con el empleo de hemofiltración, se puede lograr la regulación deseada de los electrolitos, *buffers* y otras sustancias, reproduciendo la actividad del riñón humano. Con las terapias difusivas, el equilibrio entre distintas sustancias es más difícil de lograr, y los cambios de solutos y agua entre los compartimientos del cuerpo complican más aún este equilibrio. En el caso de la diálisis continua de alto flujo, la solución de sustitución es el dializado, pudiendo añadirse distintas sustancias para satisfacer los requisitos clínicos del paciente. Dado que este sistema funciona mediante recirculación, es muy fácil calcular un equilibrio final a partir de la concentración de los solutos en el dializado utilizado.

## **INICIACIÓN Y TERMINACIÓN DE LAS TÉCNICAS DE REEMPLAZO CONTINUO**

Cuando se utilizan las técnicas de CRRT en los pacientes críticos, las mismas deben implementarse en forma precoz y agresiva. El manejo conservador no es fisiológico y clínicamente no es justificable, teniendo en cuenta la seguridad de la CRRT, y los riesgos de la demora, que incluyen edema pulmonar, arritmias, malnutrición, inmunosupresión, sangrado e infección, todos los cuales se asocian con un aumento de la morbilidad y de la mortalidad. Los autores han establecido un grupo de criterios (Tabla 5) que son recomendables para decidir cuando un paciente debe recibir una técnica de reemplazo renal continuo.

Tabla 5.- Criterios para iniciar una técnica de reemplazo renal continua en UTI.

1. Oliguria (volumen minuto urinario < 200 ml/12 hs.).
2. Anuria (volumen minuto urinario < 50 ml/12 hs.).
3. Acidemia severa (pH < 7,1) debido a acidosis metabólica.
4. Azotemia (urea > 30 mmol/l).
5. Hiperkalemia ( $K^+$  > 6,5 mEq/l o aumento rápido de la concentración de  $K^+$ ).
6. Sospecha de compromiso orgánico por uremia (pericarditis, ecefalopatía, neuropatía, miopatía).
7. Disnatremia severa ( $Na^+$  > 160 mEq/l o < 115 mEq/l).
8. Hipertermia (temperatura central > 39,5°C).
9. Edemas orgánicos significativos (en particular edema pulmonar).
10. Sobredosis de drogas dializables.
11. Coagulopatía que requiere gran cantidad de productos de sangre en pacientes en riesgo de edema pulmonar y o SDRA.

Uno de los criterios precedentes constituye suficiente motivo para la iniciación de una técnica de reemplazo. Dos o más criterios hacen esencial el empleo de esta técnica. La combinación de deterioros sugiere la iniciación de la CRRT aun antes de que se alcancen los límites prefijados.

Del mismo modo que no existen criterios definitivos para la iniciación de las técnicas de reemplazo, tampoco hay criterios para su suspensión. Sin embargo, del mismo modo que es aconsejable comenzarlas precozmente, es conveniente suspenderlas tardíamente. Cuando los criterios para la cesación se han alcanzado (Tabla 6), se debe iniciar un ensayo de retiro de la CRRT, por un período de 12 a 24 horas. Si durante este período no reaparecen los criterios que llevaron a la iniciación de la CRRT, se esperarán 24-48 horas más y se procederá al retiro del catéter de intercambio.

Tabla 6.- Criterios para suspender las técnicas de reemplazo renal continuo en UTI.

1. Desaparición de los criterios para iniciar técnicas de reemplazo.
2. Volumen minuto urinario promedio de 1 ml/kg/hs. durante un período de 24 horas
3. Balance fluido aproximadamente neutral con un volumen urinario aceptable.
4. Presencia de una complicación no solucionable relacionada con la técnica.

## INDICACIONES Y ASPECTOS CLÍNICOS DE LAS CRRT

Las indicaciones clínicas de las terapias continuas de sustitución renal continúan siendo discutidas y polémicas. La definición de las terapias continuas como una alternativa pura a la hemodiálisis normal parece hoy día un poco restrictiva. La hemofiltración continua y las técnicas derivadas son diferentes de la hemodiálisis de referencia y de los tratamientos intermitentes en varios aspectos (Tabla 7).

Los pacientes considerados para tratamientos continuos son completamente distintos de los que están sometidos a tratamiento en las unidades nefrológicas. Los pacientes en las unidades de cuidados intensivos presentan una serie de complicaciones médicas y quirúrgicas, están en un estado hemodinámico inestable y necesitan una terapia suave y progresiva de sustitución renal. La CRRT parece ser particularmente útil en los pacientes que padecen de fallo multiorgánico (MOF), sepsis y otras condiciones donde el apoyo renal temprano, la posible eliminación de sustancias activas como los mediadores y la restauración de la homeostasis podrían ayudar definitivamente a la recuperación.

Tabla 7. Características de las técnicas continuas de depuración en relación con las técnicas intermitentes

- Terapias continuas lentas con eliminación de fluidos.
- Transporte convectivo puro de solutos.
- Alta biocompatibilidad del sistema.
- Elevada capacidad de cribado de la membrana.
- Alta capacidad adsorptiva de la membrana.
- Ultrafiltración isotónica.
- Buena tolerancia clínica y hemodinámica.
- Capacidad de manipulación de la composición del compartimento extracelular con la utilización de distintos líquidos de reposición.
- Sin fenómenos de rebote en las concentraciones de los solutos.
- Hidratación corporal deseada estable.
- Posibilidad de nutrición.

En los siguientes apartados se analizarán algunas de las ventajas y de los inconvenientes de las terapias continuas en el tratamiento del paciente crítico con insuficiencia renal aguda.

### **Sobrecarga de líquidos**

La sobrecarga de líquidos es común en los pacientes críticos. Una condición característica es la del “pulmón húmedo”, con un intercambio de gases alterado y un flujo sanguíneo renal efectivo disminuido. Las características operacionales de la CAVH-CVVH permiten una eliminación de líquidos progresiva y continua que normalmente se tolera bien, y se evitan episodios significativos de hipotensión e hipoperfusión. Se han propuesto varias explicaciones para el mantenimiento de la estabilidad hemodinámica durante la hemofiltración continua: la eliminación lenta y continua de líquidos, el relleno del plasma debido a la composición isosmótica del ultrafiltrado, la estabilidad del sistema renina-angiotensina y la estabilidad de la osmolalidad extracelular.

Una ventaja posible reside en la capacidad de disociar la eliminación del sodio y del agua. De hecho es posible, alterando la composición de la solución de sustitución, variar el contenido de sodio y de agua con independencia. Por ejemplo, al eliminar dos litros de ultrafiltrado con 140 mEq/l de sodio, el paciente tendrá una pérdida neta de peso de dos kg y de

sodio de 280 mEq. Al eliminar 10 litros de ultrafiltrado con 140 mEq/l de sodio y reinfundir ocho litros de líquido de sustitución con 130 mEq/l de sodio, la pérdida neta de peso será también de dos kg pero la pérdida de sodio será de 360 mEq. Esta manipulación potencial de la composición de los fluidos corporales podría influir en la respuesta hemodinámica observada a la retirada de fluido durante la hemofiltración.

El índice cardíaco tiende a aumentar, con una reducción concomitante de las resistencias vasculares periféricas. El efecto final es la mejoría progresiva de la función miocárdica con una disminución del volumen de fin de diástole y un cambio hacia la zona fisiológica de la curva de Starling. En la Tabla 8 se indican los factores responsables del mantenimiento de la estabilidad hemodinámica durante la CAVH-CVVH.

Tabla 8. Factores que condicionan la estabilidad hemodinámica durante la hemofiltración continua

- Depuración sanguínea progresiva y continua.
- Eliminación de fluidos continua y lenta.
- Mantenimiento del volumen sanguíneo circulante.
- Eliminación isosmótica de líquidos y relleno plasmático.
- Reducción de las pérdidas de fluidos del espacio vascular.
- Normalización de las presiones de llenado cardíacas.
- Estabilidad del sistema renina-angiotensina.
- Mantenimiento de los niveles fisiológicos de dopamina beta hidroxilasa.
- Alta biocompatibilidad con interacciones mínimas o nulas.
- Sin efectos secundarios atribuibles a los *buffers* (acetato).

La estabilidad de la presión sanguínea no es la única ventaja clínica de las terapias continuas, existiendo otras ventajas tales como el mantenimiento del peso corporal constante, la adecuada concentración de solutos y la corrección de los trastornos ácido-base. La hemofiltración continua (CAVH-CVVH) es un tratamiento de primera línea en pacientes críticos con IRA o con estados oligúricos asociados con disfunción miocárdica e insuficiencia cardíaca congestiva. En los pacientes sépticos con resistencias periféricas bajas y un gasto cardíaco alto, la reacción a la extracción de líquidos se caracteriza por la producción de un aumento progresivo de las resistencias vasculares periféricas y mejoría de la respuesta a los fármacos vasoactivos.

### **Intoxicación urémica**

A pesar de su baja eficiencia depurativa, la CAVH puede ser útil como un tratamiento alternativo en los pacientes con IRA que no pueden ser tratados con otras terapias debido a problemas médicos o técnicos. Cuando existe un grave estado catabólico, se pueden utilizar varios sistemas de apoyo para mejorar la eficiencia en la eliminación de productos de desecho. La optimización del circuito extracorpóreo, y la utilización de una técnica continua, junto con una alimentación adecuada, pueden contribuir a reducir la tasa catabólica de proteínas y su efecto en la concentración de urea. Aunque la nueva generación de hemofiltros permita tasas de ultrafiltración que se extienden entre 10 y 28 ml/min, hay ocasiones en que la hipotensión no

permite obtener flujos sanguíneos adecuados para conseguir el mejor rendimiento del sistema y el nivel de urea no puede mantenerse bajo control. La hemofiltración venovenosa con bombeo es independiente de la presión sanguínea, pudiendo ser más eficaz. Probablemente la diálisis continua realizada con una membrana de alto flujo (CHFD) represente el compromiso óptimo entre la difusión y la convección y podría llegar a ser la terapia más efectiva de sustitución renal en la unidad de cuidados intensivos.

### **Trastornos electrolíticos y del equilibrio ácido-base**

Se pueden utilizar las terapias continuas para corregir los desequilibrios del agua y de los electrolitos, modificando la composición de los fluidos de sustitución o del dializado. Se pueden corregir la hipo y la hipernatremia no solamente con la restauración de una concentración normal de sodio en plasma, sino también con la restauración del contenido corporal total del mismo. También es posible corregir la hiperpotasemia; la eficiencia para eliminar el potasio está directamente relacionada con la cantidad de fluido eliminado durante el tratamiento y su sustitución por soluciones sin potasio. Sin embargo, la eficiencia de la CAVH-CVVH para eliminar el potasio es bastante baja y la hemodiálisis continua es más eficaz cuando se utiliza un dializado sin potasio.

La pérdida de bicarbonato durante la CAVH puede ser medida fácilmente en el ultrafiltrado, o puede ser prevista utilizando la fórmula:  $HCO_3(f) = UF \times HCO_3(s) \times 1,124$ ; donde la  $HCO_3(f)$  y la  $HCO_3(s)$  son la concentración del bicarbonato en el líquido ultrafiltrado y en el suero; UF = cantidad total de ultrafiltrado y 1,124 = el coeficiente medio de cribado de bicarbonato.

Cuando se utilizan las técnicas CAVH-CVVH sin líquido de sustitución para reducir la sobrecarga de fluidos, las pérdidas de bicarbonato se compensan por la reducción del volumen de distribución del *buffer*, y la concentración en el suero no cambia de manera significativa. Al contrario, cuando se utilizan soluciones de sustitución para mantener el equilibrio del fluido corporal, tiene que administrarse la misma cantidad de bicarbonato perdido en el ultrafiltrado para mantener niveles estables del *buffer*. Finalmente, si es necesario corregir la acidosis metabólica, la cantidad de bicarbonato en la solución de sustitución tiene que exceder la cantidad perdida en el ultrafiltrado, facilitando de este modo un equilibrio positivo del *buffer*. Con las técnicas de diálisis continua, el dializado de bicarbonato proporciona un equilibrio adecuado, pudiendo obtenerse una estabilidad clínica extraordinaria.

### **IRA en neonatos**

La CAVH tiene una indicación especial en el tratamiento de la insuficiencia renal aguda en neonatos y bebés pequeños. La utilización de hemofiltros pequeños y circuitos especiales permite una terapia segura de sustitución renal en pacientes de muy pequeño tamaño. Se han informado resultados satisfactorios en la literatura, sin complicaciones mayores. Sin embargo, el tamaño reducido de los pacientes exige un cuidado especial cuando se emplean estos procedimientos de tratamiento.

### **Paciente séptico con fallo multiorgánico**

La sepsis parece desempeñar un rol importante en el desarrollo de la insuficiencia renal en los pacientes críticos. Los cambios hemodinámicos, en particular la hipotensión prolongada,

juegan un papel causal primario pero no exclusivo en la disminución de la tasa de filtración glomerular. Es posible que la IRA se produzca aun en ausencia de alteraciones hemodinámicas, sugiriendo que existen otros mecanismos potencialmente causales. En tal sentido, se ha sugerido el rol de las alteraciones autonómicas u hormonales tales como el aumento de la angiotensina II y de la norepinefrina. Recientemente, algunos estudios han proporcionado la prueba de la acción de una serie de mediadores inflamatorios en la determinación de los cambios estructurales y funcionales que ocurren en la IRA. Los eicosanoides, citokinas (factor de necrosis tumoral, TNF- $\alpha$ ; interleuquinas como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8), endotelina (ET) y el factor activador de plaquetas (PAF) podrían contribuir a la caída del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular durante la sepsis.

La insuficiencia renal aguda no puede tratarse efectivamente si no se resuelven los distintos problemas inducidos por el cuadro séptico.

El tratamiento precoz del shock, con un aporte suficiente de volumen es obligatorio para impedir el desarrollo de la insuficiencia renal. El objetivo será mantener a los pacientes en equilibrio de volemia o con un balance ligeramente negativo. Hay que evitar la sobrecarga de fluidos, aun durante cortos períodos de tiempo. Ello no quiere decir que los pacientes se encuentren hipovolémicos, por cuanto ésta sería la causa principal del desarrollo de oliguria prerrenal, incrementando por otra parte los riesgos de las nefrotoxinas. En caso necesario, se podrá mantener un rendimiento renal mayor con el empleo de catecolaminas (dopamina) y diuréticos (furosemida y/o manitol). Si el tratamiento conservador no es efectivo, la hemofiltración ofrece una terapia de sustitución recomendable. En estos casos tanto la diuresis forzada como la hemofiltración deben monitorizarse cuidadosamente. El diagnóstico de un equilibrio adecuado de fluidos es sumamente difícil en estos pacientes. Se debe tener presente que incluso la presencia de edema periférico no excluye la existencia de un déficit de volemia efectiva.

La hipótesis de que un exceso de TNF- $\alpha$  y/o IL-1 $\beta$  podría estar involucrado en el desarrollo de la falla pluriparenquimatosa, ha permitido postular que su extracción de la circulación sería beneficiosa. En el año 1986, Gotloib y col. observaron que la terapia de reemplazo renal podía remover mediadores inflamatorios del plasma de los pacientes sépticos. Luego de ello, Stein y colaboradores describieron una mejoría hemodinámica asociada con la hemofiltración en cerdos luego de la administración de endotoxinas intravenosas. La hemofiltración continua venovenosa (CVVH) permite la extracción de cantidades significativas de macromoléculas (peso molecular de 30 kilodaltons) cuando se utilizan membranas de alta permeabilidad. Bellomo mostró depuraciones de 30,7 y 36,1 l/día para TNF $\alpha$  e IL $_{1\beta}$ , respectivamente, con una tasa total de excreción de 14,1 y 10,6 ng/día. La excreción se realiza principalmente a través de ultrafiltración, aunque otros autores han comprobado una adsorción importante por las membranas hidrofóbicas.

Subsecuentemente, Kellum y col. demostraron que, aunque el *clearance* convectivo es mejor que el difusivo para reducir el TNF $\alpha$  plasmático, el modo de *clearance* no influencia las concentraciones plasmáticas de IL-6, IL-10, selectinas o endotoxinas. Cole y col., por su parte, fueron incapaces de demostrar una reducción en la concentración circulante de varias citoquinas y anafilatoxinas asociadas con el shock séptico, ni tampoco una mejoría en la disfunción orgánica asociada con la sepsis severa. Por tanto, las técnicas convencionales de CRRT no son recomendadas como terapéutica para la sepsis en pacientes sin insuficiencia renal aguda.

Recientemente Ronco y col. han mostrado que la hemofiltración de alto volumen (HVHF) (35 ml/kg/min) mejora la sobrevida en pacientes con insuficiencia renal aguda, en comparación con las dosis convencionales (20 ml/kg/min). Numerosos estudios *in vitro* y en animales han mostrado que los filtros sintéticos utilizados en la hemofiltración pueden extraer una variedad de substratos involucrados en la sepsis. La HVHF se ha demostrado que mejora la hemodinamia, disminuye el requerimiento de vasopresores y eventualmente podría mejorar la sobrevida en pacientes sépticos. Sin embargo, estos estudios fueron realizados en un número pequeño de pacientes y no fueron randomizados ni controlados.

Con el objeto de obtener un mayor clearance de mediadores, se han diseñado nuevas membranas con alta porosidad y capacidad adsorptiva. La *hemoperfusión* es una técnica en la cual un adsorbente es colocado en contacto directo con la sangre en un circuito extracorporeo. Adsorbentes inespecíficos tales como el carbón y las resinas, atraen solutos a través de una variedad de fuerzas, incluyendo interacciones hidrofóbicas, atracción iónica o electrostática, e interacciones de van der Waals. Hasta recientemente, la escasa biocompatibilidad, evidenciada por la aparición de trombocitopenia y neutropenia, fue la limitación clínica mayor para el empleo de estos materiales. Nuevas resinas adsorbentes parecen haber resuelto este problema. Se han realizado intentos para remover las endotoxinas de la circulación utilizando fibras con polimixina B inmovilizada y hemoperfusión con carbón. Aoki y col. mostraron que la hemoperfusión con polimixina B inmovilizada en una fibra disminuye significativamente el nivel de endotoxinas luego de dos horas de hemoperfusión directa.

Una de las técnicas de hemoadsorción consiste en separar el plasma de la sangre utilizando un filtro de plasma y luego pasando el plasma filtrado a través de un cartucho con resinas sintéticas, retornando luego el producto a la sangre. Un segundo filtro es adicionado para remover el exceso de fluidos y las toxinas de bajo peso molecular. En un estudio reciente de Ronco y colaboradores se han documentado importantes beneficios fisiológicos con el empleo de esta técnica. Utilizando hemoperfusión con un adsorbente especial (CytoSorb™) en un modelo animal letal de shock inducido por lipopolisacáridos se demostró una mejoría hemodinámica y en el tiempo de sobrevida, junto con una disminución significativa en los niveles de IL-6 y de IL-10. Esta técnica es promisoría en el sentido de facilitar la inmunomodulación, debido a que puede remover tanto moléculas proinflamatorias como antiinflamatorias en forma autoregulada, eliminando las sustancias en relación con sus concentraciones plasmáticas. La adsorción de amplio espectro ofrece ventajas sobre la hemofiltración y es más simple de aplicar que la plasmaferesis.

Aunque los términos *plasmaferesis* e *intercambio plasmático* son comúnmente utilizados como sinónimos, las dos técnicas difieren significativamente. La plasmaferesis es un proceso en dos etapas en el cual primero se separa la sangre en sus componentes (células y plasma) por medio de una bomba centrífuga o un filtro. Luego, el plasma separado pasa a través de una columna que contiene diferentes adsorbentes, permitiendo la remoción selectiva de ciertos componentes, siendo el plasma procesado reinfundido luego en el paciente. En la plasmaferesis no se requiere fluido de reemplazo. Por el contrario, en el intercambio plasmático la sangre es separada en elementos celulares y plasma en una sola etapa, y las células reinfundidas en el paciente, mientras que el plasma es reemplazado por plasma de donantes o albúmina.

Tanto la plasmáferesis como el intercambio plasmático han sido utilizados en diversos ensayos clínicos en pacientes con sepsis. Es difícil obtener una conclusión firme sobre la eficacia de estas técnicas debido a la heterogeneidad de pacientes y de tratamientos implementados. A pesar de estas limitaciones, se han logrado algunas conclusiones. Primero, tanto la plasmáferesis como el intercambio plasmático habitualmente son bien tolerados, pero se deben tener en cuenta los riesgos de posibles complicaciones y efectos adversos asociados. Segundo, en la población total de pacientes enrolados en varios estudios, ambas técnicas se asociaron con mejoría en las condiciones clínicas. Tercero, estos efectos parecen más pronunciados cuando se las técnicas se aplican en forma repetida o continua. Finalmente, la introducción de tratamientos más selectivos puede reducir el riesgo de efectos desfavorables y aumentar la eliminación de mediadores.

A pesar de estos hallazgos, habrá que clarificar algunos aspectos antes de que la eliminación extracorpórea de citocinas sea aceptable como relevante clínicamente. Se deben desarrollar más estudios en este campo, pero es de gran importancia explorar el potencial de estos métodos para aplicaciones futuras.

### **Otras aplicaciones**

Una serie de situaciones clínicas que no involucran la presencia de insuficiencia renal aguda, tales como insuficiencia cardíaca, Síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), edema cerebral, etc., podrían beneficiarse de las terapias continuas cuando existe una oliguria asociada.

Las características de las terapias continuas presentan beneficios particulares en los pacientes con insuficiencia cardíaca severa. La mejoría de las condiciones hemodinámicas en los pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva tratados con hemofiltración continua ha sido atribuida a varios factores, a saber: la disminución de las presiones de llenado ventriculares, la reducción de la precarga, el mantenimiento del volumen de sangre, la modulación del eje renina-angiotensina, la reducción de la poscarga y la posible depuración de sustancias depresoras del miocardio.

Las terapias continuas pueden corregir varias formas de acidosis que no se pueden mejorar utilizando tratamientos intermitentes. Si bien la hemodiálisis intermitente puede producir una alcalinización brusca durante el tratamiento, es habitual que se produzca un fenómeno de rebote al terminar el mismo, algo similar a lo que ocurre con la eliminación de urea. En este sentido, las terapias continuas actúan de una manera lenta pero continua, y como tal permiten lograr una concentración estable en la sangre de los solutos urémicos y de los ácidos orgánicos.

En los pacientes con edema cerebral, los tratamientos intermitentes pueden empeorar la condición clínica debido a un flujo posdialítico de líquido hacia la sustancia gris y blanca. Desde 1980, los autores han analizado el comportamiento de la densidad del cerebro en pacientes sometidos a distintas formas de terapia de sustitución renal. En los pacientes crónicos la densidad del cerebro se reduce después de la hemodiálisis intermitente con un flujo de agua a los tejidos. Este efecto produce la normalización del tejido cerebral, el cual presenta una deshidratación severa en la fase predialítica.

Estudios recientes han confirmado que los pacientes con insuficiencia renal aguda frecuentemente presentan valores de densidad de cerebro cercanos a los normales o un poco por debajo de ellos. La hemodiálisis intermitente disminuye los valores de densidad del cerebro generando una condición de edema posdialítico transitorio. Estas alteraciones inducidas por los tratamientos intermitentes no aparecen con las terapias continuas y, por ello, las mismas presentan una clara ventaja en esta situación.

Se han propuesto varios mecanismos para explicar la mejoría de los pacientes con SDRA sometidos a hemofiltración continua. La extracción continua de líquidos desde el intersticio podría constituir un mecanismo responsable de tal mejoría. Por otra parte, en los últimos años se ha evaluado el rol de la técnica en la depuración de mediadores inflamatorios, pudiendo actuar de la misma forma que se ha postulado para los pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica o shock séptico.

Debido a que el peso molecular de la mioglobina es 17.000 D, y por tanto compatible con la remoción por convección, la hemofiltración puede representar una manera de prevenir la insuficiencia renal en el síndrome de aplastamiento y otras causas de rhabdomiólisis. Se debe tener presente, sin embargo, que la resucitación con fluidos combinada con la alcalinización urinaria continúa siendo el tratamiento fundamental del síndrome de aplastamiento.

## LA EFICACIA DE LAS CRRT

La insuficiencia renal aguda aislada, como insuficiencia de un único órgano, tal como la causada por nefrotoxinas, infecciones u otras enfermedades renales, tiene un pronóstico en general bueno, con una mortalidad por debajo del 10%. En los pacientes en estado crítico tratados en las unidades de cuidados intensivos, la IRA habitualmente es parte de un fallo multiorgánico. En estos casos, la mortalidad sigue siendo muy alta, dependiendo del número de otros órganos en falla. Así pues, la mortalidad no puede ser directamente relacionada con la insuficiencia renal, sino que es el resultado del fallo multiorgánico como tal. Se ha comprobado que la sepsis es el factor asociado más importante en relación con la muerte hasta en el 70% de los pacientes con insuficiencia renal aguda.

No parece tener sentido, en este contexto, asignar la mortalidad a la insuficiencia renal aguda por sí misma. Como consecuencia, los efectos de las terapias de apoyo renal no pueden ser evaluados a partir de la mortalidad. El hecho de que la mortalidad de la IRA en los pacientes en estado crítico no pueda ser mejorada todavía de ninguna manera significativa, ha sido utilizado muchas veces como argumento contra las terapias continuas. Esta conclusión no parece ser apropiada. Para una comparación correcta es necesario utilizar métodos fiables de comparación de la severidad de la enfermedad de los pacientes involucrados. El empleo de scores de severidad de enfermedad y de riesgo de muerte, tales como el APACHE II o III, SAPS, monitorización de la probabilidad de mortalidad (MPM), valoración del número de órganos afectados (OSF) podría contribuir a probar los efectos de las terapias de apoyo. Pero, incluso en estos casos, el resultado final dependerá del número y de la calidad de las medidas de soporte implementadas.

En un estudio de la base de datos del APACHE III, que incluyó 5.677 pacientes ingresados a unidades de cuidados intensivos, incluyendo 2.719 con una insuficiencia definida

de órganos, se comprobó la elevada correlación existente entre el número de órganos con fallo y la mortalidad. Los pacientes con una insuficiencia de dos órganos por más de un día presentaron una mortalidad del 60%; una insuficiencia de tres órganos por más de tres días se asoció con una mortalidad del 92%.

En un estudio multicéntrico francés, en el que participaron 38 unidades de cuidados intensivos, se desarrolló IRA en el 18,8% de 3.647 pacientes. Los pacientes con IRA eran mayores (el 67% tenían más de 50 años) que los que no la presentaron (el 47% eran menores de 50 años), y la mortalidad fue más alta en los pacientes con IRA (el 44,9% vs. el 18,5%). Los factores que influyeron sobre el pronóstico fueron: la severidad de la enfermedad, el estado previo de salud, el empleo de ventilación mecánica y la presencia de oliguria.

Mehta y col, randomizaron en forma prospectiva 166 pacientes de UTI con IRA para técnicas de diálisis intermitente o de depuración continua. El grupo de depuración continua recibió CAVHDF en los primeros dos años del estudio y CVVHDF en los dos años subsecuentes. En un análisis de intención de tratamiento, los pacientes que sobrevivieron con técnicas continuas presentaron un riesgo menor de deterioro renal en el momento del alta hospitalaria que el grupo con tratamiento intermitente (45% vs 17%). Los resultados deben ser interpretados con cuidado debido a que la mortalidad fue significativamente más alta en el grupo de tratamiento continuo.

Tonelli y col. realizaron un metaanálisis de los estudios controlados que compararon la mortalidad entre la diálisis intermitente y la diálisis continua. Se incluyeron seis estudios, cuatro de los cuales presentaban datos de evolución renal. El riesgo relativo (mortalidad) para la diálisis intermitente fue del 0,96, riesgo relativo (muerte renal) fue de 1,02 y el riesgo relativo (dependencia de diálisis) en los sobrevivientes fue del 1,19, todos comparados con las técnicas continuas. Kellum y col., por su parte, en otro metaanálisis concluyen que los datos disponibles son insuficientes para establecer conclusiones relativas al modo de terapia de reemplazo renal más adecuado en pacientes con IRA en UTI.

En el momento actual, la decisión de utilizar hemodiálisis intermitentes o técnicas de soporte renal continuo dependen del juicio del médico. Las CRRT son favorables en pacientes que están hemodinámicamente inestables o en los cuales se requiere una remoción continua de toxinas o de líquido extracelular. En pacientes que se encuentran en riesgo de sangrado, las CRRT con anticoagulación regional con citrato pueden ser la modalidad de elección. Estos pacientes incluyen aquellos que presentan hemorragia postoperatoria o sangrado cerebral.

## **RIESGOS Y COMPLICACIONES DE LAS CRRT**

En general, las terapias continuas se toleran bien, presentando pocas complicaciones. Las complicaciones potenciales se indican en la Tabla 9. Como la hemofiltración continua es una técnica invasiva, existen riesgos propios de su implementación. Las complicaciones más graves están asociadas con el acceso arterial del procedimiento de CAVH. El acceso venovenoso reduce la tasa de complicaciones de manera importante. La punción percutánea y la introducción de cánulas gruesas por técnica de Seldinger pueden causar hemorragia e incluso la perforación de los vasos. En presencia de arteriosclerosis local, pueden producirse hemorragias

severas y daños de la pared de los vasos, con desprendimiento de las placas. Por esta razón, es preferible utilizar accesos venosos en presencia de arteriosclerosis local.

Tabla 9. Complicaciones posibles de las terapias continuas de sustitución

<i>Relacionadas con la técnica</i>	<i>Relacionadas con el circuito</i>	<i>Relacionadas con el acceso</i>
Hemorragia asociada con la anticoagulación	Desconexión accidental	Hemorragia
Inadecuado balance fluido: hipotensión, sobrecarga hídrica	Inadecuada administración de fluidos	Trombosis
Hiponatremia	Ruptura del filtro y pérdida de sangre	Embolismo pulmonar
Hiperglicemia	Embolismo gaseoso	Infección: celulitis, sepsis
Hiperlactacidemia		Oclusión arterial
Hipotermia		Isquemia distal

Durante el curso de la hemofiltración se debe realizar un control cuidadoso de la anticoagulación, lo que reduce el riesgo de hemorragia. Sin embargo, al final del proceso, es posible que el retiro de la cánula arterial se asocie con sangrado. Si éste es persistente, se debe evaluar la posibilidad de una intervención quirúrgica. La infección de un hematoma grande persistente puede dar origen a un absceso que es difícil de tratar en la zona femoral.

En aproximadamente el 10 % de los casos se produce una trombosis local sobre el lugar de la cánula arterial. Ocasionalmente, puede comprometer la perfusión de la pierna, siendo necesaria una intervención quirúrgica. En este sentido, es aconsejable realizar un control frecuente mediante Doppler, especialmente en presencia de arteriosclerosis grave, en que hay un riesgo considerable de trombosis local.

Las infecciones locales en la zona de la cánula, sobre todo los hematomas infectados, son complicaciones graves, porque pueden amenazar la perfusión arterial. El circuito extracorpóreo debe ser controlado con un cuidado extremo: manipulación estéril, evitar o reducir las interrupciones de las conexiones para obtener muestras de sangre, etcétera.

En presencia de una tasa alta de perfusión del circuito extracorpóreo, especialmente en ausencia de alarmas y supervisión, cualquier desconexión accidental de las líneas de sangre amenaza la vida en forma rápida. Hay que asegurarse de que todas las conexiones estén bien aseguradas, que todo el circuito sea visible, y que esté garantizada la vigilancia continua por una enfermera competente. Generalmente, se acepta que el riesgo de complicaciones técnicas está claramente relacionado con la competencia e intensidad de los cuidados del servicio de enfermería.

El embolismo aéreo en los sistemas actuales de bombeo se evita con una supervisión especial integrada y con sistemas de alarma que inmediatamente paran la perfusión cuando entra aire al sistema. En la técnica espontánea de la CAVH sin ningún sistema de alarma es posible que ocurra una embolia gaseosa cuando se produce una desconexión del acceso venoso y las presiones negativas inspiratorias succionan el aire al sistema venoso.

La sobrecarga accidental de fluido es un peligro de la técnica de hemofiltración continua, sobre todo cuando se mantiene un aporte elevado de fluido. La supervisión meticulosa y protocolizada de la entrada y salida de fluidos es obligatoria.

Puede producirse hipotermia cuando se intercambian cantidades grandes de ultrafiltrado, pero el calentamiento del fluido de sustitución permite evitar este inconveniente. Por otra parte, la hemofiltración continua puede ser utilizada efectivamente para reducir la temperatura del cuerpo en caso de hipertermia.

Los desequilibrios de solutos pueden evitarse fácilmente con una monitorización frecuente del ultrafiltrado y de las concentraciones plasmáticas, y con la realización de ajustes de la composición del fluido de sustitución.

## BIBLIOGRAFÍA

Babb A.: Quantitative description of dialysis treatment: a dialysis index. *Kidney Intern* 7 (Suppl 2), S23-8, 1975

Bartlett R., Bosch J., Paganini E.: Continuous arterio-venous hemofiltration. *ASAIO Transactions*, 38: 345-1987

Bellomo R., Tippong P., Boyce N.: Continuous venous hemofiltration dialysis removes cytokines from the circulation of septic patients. *Crit Care Med* 21:522-1993

Bellomo R., Boyce N.: Does continuous hemodiafiltration improve survival in acute renal failure? *Seminars in Dialysis* 6: 16-1993

Bellomo R., Ronco C.: Acute renal failure in the critically ill. Update in intensive care and emergency medicine. Springer-Verlag. Heidelberg, 1995

Bellomo R., Ronco C.: Continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 25:781-1999

Bellomo R., Ronco C.: Continuous renal replacement therapy. *Intern J Intens Care*. Spring 2000

Bellomo R., Baldwin I., Ronco C.: Extracorporeal blood purification therapy for sepsis and systemic inflammation: its biological rationale. Continuous renal replacement techniques. Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (eds): *Contrib Nephrol Basel*, Karger 132:367-2001

Bellomo R., Baldwin I., Ronco C.: High-volume hemofiltration. Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (eds): *Contrib Nephrol Basel*, Karger 132:375-2001

Bellomo R., Tetta C., Ronco C.: Coupled plasma filtration adsorption. *Intern J Intens Care* Spring 2006

Bihari D.: The prevention of severe combined acute respiratory and renal failure in the intensive therapy unit. In: Bihari D. Neild G (eds) *Acute renal failure in the intensive therapy unit*. Springer. Heidelberg, p. 359-1990

Bickeley S.: Drug dosing during continuous arteriovenous hemofiltration. Clin Pharmacology 7:198-1988

Bone R.: Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Crit Care Med 17:389-1989

Bone R.: Sepsis, the sepsis syndrome, multi-organ failure: a plea for comparable definitions. Ann Inter Med 114: 332-1991

Bone R.: Let's agree on terminology: definitions of sepsis. Crit Care Med 19: 973-1991

Borach M.: Nitrogen balance during intermittent dialysis therapy of uremia. Kidney Intern 14, 491-1978

Bosch J., Ronco C.: Continuous arterio venous hemofiltration. In: Replacement of renal function by dialysis. JF Maher Ed. Kluwer Academic Publ. Dordrecht, 1989

Brendolan A., Ronco C., La Greca G.: Clinical use of a new fluid balancing system: a useful complement to continuous replacement therapies. J Nephrology, 6:149-1993

Brendolan A., Bellomo R., Tetta C.: Coupled plasma filtration adsorption in the treatment of septic shock. Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (eds): Contrib Nephrol Basel, Karger 132:383-2001

Brenner B.M., Lazarus J.M., eds, Acute renal failure. WB Saunders Co., Philadelphia pp.568-85, 1983

Briglia A., Paganini E.: Acute renal failure in the intensive care unit. Clin Chest Med 20:347-1999

Brown A.: Effect of CAVI-I membranes on transmembrane flux of TNF- $\alpha$ . Journal of Amer Society of Nephrol 2:316-1991

Brown R.: Renal function in critically ill postoperative patients: sequential assessment of creatinine, osmolar and free water clearance. Crit Care Med 8, 68, 1980

Burchardi H.: Renal replacement therapy (RRT) in the ICU: criteria for initiating RRT. Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (eds): Contrib Nephrol Basel, Karger 132:171-2001

Byrick J., Goldstein M., Wong P.: Increased plasma tumor necrosis factor concentration in severe rhabdomyolysis is not reduced by continuous arteriovenous hemodialysis. Crit Care Med 20:1483-1992

Coratelli P.: Acute renal failure after septic shock. Advances Experimental Medical Biology. 212, 233-1987

Corwin H.: Prediction of outcome in acute renal failure. Amer J Nephrol 7: 8, 1987

Forni L., Hilton P.: Continuous hemofiltration in the treatment of acute renal failure. N Engl J Med 336:1303-1997

Fry D.: Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection. Arch Surgery, 115:136-1980

Geronemus R.: Enhanced molecular clearance in hemofiltration. Proceedings Clinical Dialysis Transplantation Forum. 8,147-1978

Geronemus R., Schneider N.: Continuous arteriovenous hemodialysis: a new modality for treatment of acute renal failure. ASAIO Transactions 30: 610-1984

Geronemus R., Scheneider N.: Continuous Arteriovenous hemodialysis. In: Paganini E. Geronemus R. Proceedings of the Third International Symposium on Acute Continuous Renal Replacement Therapy. Ft. Lauderdale, 1987

Geronemus R., Scheneider N: Survival in patients treated with continuous arteriovenous hemodialysis for acute renal failure and chronic renal failure. Contributions to Nephrology, 93, 29-1991

Gillum D.: The role of intensive dialysis in acute renal failure. Clin Nephrol 5: 249, 1986

Godard J.: Intestinal decontamination in a polyvalent ICU. A double blind study. Intensive Care Med 16:307-1990

Golper T.: M. Transmembrane pressures generated by filtrate line suction maneuvers and predilution fluid replacement during in vitro continuous arteriovenous hemofiltration. Internat Journal Artificial Organs 10.41-1987

Golper T.: Continuous artcnovenous hemofiltration in acute renal failure. Amer J Kidney Diseases 6: 373-1985

Golper T.: Drug removal during continuous arteriovenous hemofiltration: theory and clinical observations. International J Artificial Organs 8:307-1985

Golper T., Kaplan A., Ronco C.: Continuous arterio-venous hemofiltration improvements, modifications and future directions. Seminars in Dialysis 1: 50-1988

Gotch F.: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study. Kidney Intern 28, 526-1989

Hakim R., Wingard R., Parker R.: Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. New Engl J Med 20:1338-1994

Hanson G., Moist L.: Acute renal failure in the ICU: assessing the utility of continuous renal replacement. J Crit Care 18:48-2003

Henderson L., Besarab A., Michaels A.: Blood purification by ultrafiltration and fluid replacement (diafiltration). ASAIO Transactions 17: 216-1967

Henderson L.: Hemofiltration: From the origin to the new wave. Amer J Kidney Dis 28:Suppl S105-1996

Hirsch J.: Rationale behind the development of low molecular weight heparin derivatives. Sem Thrombosis and Hemostasis, 11, 13-1985

Josefowicz M.: New approaches to anticoagulation with heparin-like biomaterials. ASAIO Journal. 8,218-23, 1985

Kaplan A., Lononecker R., Folkert V.: Suction assisted continuous arteriovenous hemofiltration. *ASAIO Transactions*, 29:408-1983

Kaplan A.: Continuous arterio-venous hemofiltration. *Ann Inter Med* 100:358-1984  
Kaplan A: The effect of predilution during continuous arterio-venous hemofiltration (Abstract). *American Society of Nephrology*, 66A, 1984

Kaplan A.: Predilution vs postdilution for continuous arteriovenous hemofiltration. *ASAIO Transactions* 31: 28-1985

Kaplan A.: Clinical trials with predilution and vacuum suction: enhancing the efficiency of the CAVH treatment. *ASAIO transactions*, 32:49-1986

Kaplan A.: Continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *J Intensive Care Med* 13:85-1998

Kellum J., Angus D., Johnson J.: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28:29-2002

Kellum J., Bellomo R., Mehta R.: Blood purification in non renal critical illness. *Blood Purif* 21:6-2003

Kielstein J., Hafer C., Fliser D.: Sixty years of "extended dialysis" in the ICU. In Vincent J. (Edit.) 2006 Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer, Berlin, 2006

Kierdorf H., Sieberth H.: Continuous renal replacement therapies versus intermittent hemodialysis in acute renal failure: what do we know? *Amer J Kidney Dis* 28 Suppl 3: S90-1996

Knaus W., Draper E., Wagner D.: APACHE II- A severity of disease classification. *Crit Care Med* 13: 818-1985

Knaus W., Draper E., Wagner D: Prognosis in acute organ-system failure. *Ann Surgery*, 202: 685-1985

Knaus W.: Prediction of outcome from critical illness. In: Ledingham I McA. (ed) Recent advances in critical care medicine, 3rd ed. Churchill Livingstone, Edinburgh, 1988

Kramer P., Wiger W., Rieger J.: Arteriovenous hemofiltration: a new and simple method for treatment of overhydrated patients resistant to diuretics. *Klinikum Woschright* 55 :1121-1977

Kramer P.: Intensive care potential of continuous arteriovenous hemodialysis. *ASAIO Transactions*, 28:28-1982

Kramer P.: Continuous arteriovenous hemofiltration: a new kidney replacement therapy. *EDTA Proceedings* 8, 743-51, 1981

Kramer P: Limitations and pitfalls of continuous arteriovenous hemofiltration. In: Kramer P (ed): *Arteriovenous Hemofiltration*. Springer, Heidelberg, pp 206-16. 1985

Kroh U.: Dosisanpassung von Pharmaka während kontinuierlicher Hemofiltration. *Anaesthesist*, 38:225-1989

La Greca G., Biasioli S., Chiaramonte S., Dettori P.: Studies on brain density in hemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephron* 31:146-150. 1982

La Greca G., Fabris A., Ronco C: CAVH. Proceedings of the International Symposium on Continuous Arteriovenous Hemofiltration. Vicenza 1986. Wichtig Ed, Milano, 1986

Lameshaw S., Teres D., Klar S. : Mortality probability models (MPM II) based on an international cohort of Intensive Care Unit patients. *JAMA* 270: 2478-1 993

Lauer A., Sacchaggi A., Ronco C.: Continuous arterio-venous hemofiltration in the critically ill patient. *Ann Inter Med* 99: 455, 1983

Lauer A.: Hemodynamic consequences of continuous arteriovenous hemofiltration in intractable fluid overload (abstract). *Kidney Internat* 29:218-1986

Le Gall J., Lameshow S., Saulnier F.: A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European /North American multicenter Study. *JAMA* 270: 2957-1993

Lien J., Chan V.: Risk factors influencing survival in acute renal failure treated by hemodialysis. *Arch Int Med* 145: 2067, 1985

Little R.: Nutritional support in acute renal failure in the critically ill. In: Bihari D, Neild O (eds) *Acute renal failure in the intensive therapy unit*. Springer, Heidelberg 1999

L'Oback F.: Amino acid treatment of acute renal failure, In: Brenner BM. Stein JH (eds) *Acute renal failure. Contemporary issues in nephrology*, vol 6, Churchill Livingstone. Edinburgh, pp. 202-1985

Lysaght M.: Mass Transfer in arteriovenous hemofiltration. In: Kramer P. ed. *Arteriovenous Hemofiltration*. Springer-Verlag, Berlin: pp. 3-13, 1985

Lysaght, M.: Transport in continuous arteriovenous hemofiltration and slow continuous ultrafiltration. In: Paganini E, ed. *Acute Continuous Renal Replacement Therapy*. Martinus Nijhof, Boston, pp. 43, 1986

Lysaght M.: Hemodialysis membranes in transition. *Contribution to Nephrology*, Basel: Karger Verlag. 61:1-17, 1988

McClelland I.: Reducing sepsis in severe combined acute renal and respiratory failure by selective decontamination of the digestive tract. *Crit Care Med* 18:935-1990

Macias W.: Muellwer BA. Scarim SK, et al: Continuous venovenous hemofiltration: and alternative to continuous arteriovenous hemofiltrations and hemodiafiltrations in acute renal failure. *Amer J Kidney Disease* XVIII: 451-1991

Maher J.: Regional heparinization for hemodialysis. *New Engl J Medicine*, 268:451-1963

Mann H.: Acute renal failure. *Drug Intelligence Clinical Pharmacy*. 20-421, 1986

Manns M., Sigler M., Teehan B.: Continuous renal replacement therapies. An update. *Amer J Kidney Dis* 32:185-1998

ManshipL .: The influence of sepsis and multisystem organ failure on mortality in the surgical intensive care unit. *American Surgery*, 50, 94-1984

Mehta R., McDonald F., Gabbai M.: A randomized clinical trial of continuous vs intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60:1154-2001

Mehta R.: Fluid management in CRRT. Continuous renal replacement techniques. Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (eds): *Contrib Nephrol Basel*, Karger 132:335-2001

Meyer M.: Renal replacement therapies. *Crit Care Clin* 16:29-2000

Misset B., Timsit J., Chevret S.: A randomized cross over comparison of the hemodynamic response to intermittent hemodialysis and continuous hemofiltration in ICU patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 22:742-1996

Naka T., Bellomo R.: Treating acid-base abnormalities in the intensive care unit: the role of renal replacement therapy. *Crit Care* 8:108-2004

Olbricht C.: Treatment of acute renal failure in patients with multiple organ failure by continuous spontaneous hemofiltration. *ASAIO Transactions*, 28, 33-1982

Olbricht C.: High performance CAVH without pumps, suction and predilution. *Blood Purification*, 4, 222-7, 1986

Olbricht C., Schurek H., Tytul S.: The influence of vascular access modes on the efficiency of CAVH. In: Sieberth HG, Mann H. eds. *Continuous Arteriovenous Hemofiltration*. Karger, Basel, 1985

Olbricht C., Schurek H., Tytul S.: Comparison between Scribner shunt and femoral catheters as vascular access for continuous arteriovenous hemofiltration. In: Kramer P, ed. *Arteriovenous hemofiltration*. Springer Verlag, Berlin, 1985

O'Reilly P., Towani A.: Renal replacement therapy III: IHD, CRRT, SLED. *Crit Care Clin* 21:367-2005

Paganini E.: *Acute Continuous Renal Replacement Therapy*. Martinus Nijhoff, Boston. 1986

Palevsky P.: Renal replacement Therapy I: Indications and timing. *Crit Care Clin* 21:347-2005

Pallone T.: Continuous arteriovenous hemofiltration, an in vivo simulation. *ASAIO transactions*, 33, 304-8, 1987

Pinnick R.: Regional anticoagulation for hemodialysis in patients at high risk for bleeding. *New Engl J Med* 308:258-1983

Quan A., Quigley R.: Renal replacement therapy and acute renal failure. *Curr Opin Pediatr* 17:205-2005

Raimondi F.: Use of continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH) in lactic acidosis: A case report. In: La Greca G, Fabris A, Ronco C. eds. *CAVH*. Wichtig Editore, Milan, pp. 135-40. 1986

Rasmussen K.: Prediction of outcome in acute renal failure by discriminant analysis of clinical variables. *Arch Intern Med* 145-15, 1985

Ricci Z., Ronco C.: Renal replacement II: dialysis dose. *Crit Care Clin* 21:357-2005

Ronco C., Brendolan A., Biasioli S.: Self limited dehydration during CAVH. *Blood Purification* 2: 88-1984

Ronco C., Brendolan A., Bragantini L.: Continuous arterio-venous hemofiltration. *Contribution to Nephrology*. 48: 70-1985

Ronco C., Bragantini L., Brendolan A.: Arteriovenous hemodiafiltration (AVHDF) combined with continuous arteriovenous hemodiafiltration (CAVI-I). *ASAIO Transactions*. 31: 349-1985

Ronco C.: Arterio-venous hemodiafiltration (AVHDF): a possible way to increase urea removal during CAVH. *Int Journal of Artif Organs*. 8:61-2. 1985

Ronco C., Brendolan A., Borin D.: Continuous arteriovenous hemofiltration in newborns. *Proceedings of International Conference on CAVH Aachen*, Sieberth. H., Mann, H., eds. Karger, Basel, 1985

Ronco C., Brendolan A., Bragantini L.: Treatment of acute renal failure in the newborn by continuous arteriovenous hemofiltration. *Kidney Internat*. 29: 908-1986

Sydow M: The assessment of risk factors in 462 patients with acute renal failure. *Amer J Kidney Diseases* 5:197-1985

Ronco C., Brendolan A., Bragantini L.: Solute and water transport during continuous arterio-venous hemofiltration. *Int Journal of Artif Organs*, 10:179-1987

Ronco C., Bosch J., Lew S.: Technical and clinical evaluation of a new hemofilter for CAVH; Theoretical concepts and practical applications of a different blood flow geometry. In: La Greca, G., Fabris, A., Ronco, C., eds. *Proceedings of the International Symposium on CAVH*, Vicenza Wichtig Ed., Milano 1986

Ronco C., Brendolani A., Bragantini L.: Studies on blood flow dynamic and ultrafiltration kinetics during continuous arteriovenous hemofiltration. *Blood Purification*, 4: 220-1986

Ronco C., Fabris A., Chiaramonte S.: Comparison of four different short dialysis techniques. *Int Journal of Artif Organs*, 3:169-1988

Ronco C., Brendolan A., Bragantini L.: Technical and clinical evaluation of a new polyamide hollow fiber hemofilter for CAVH. *Int Journal of Artif Organs* 11: 33-1988

Ronco C., Brendolan A., Bragantini L.: Continuous arteriovenous hemofiltration with AN69S membrane; procedures and experience. *Kidney Intern* 33(suppl24): 150-1988

Ronco C.: Continuous arteriovenous hemofiltration: optimization of technical procedures and new directions. In: *New perspectives in hemodialysis. peritoneal dialysis, arteriovenous hemofiltration and plasmapheresis*. Horl W., Schollmeyer P.. Eds.. Plenum Press, New York, 1989

Ronco C., Buchardi H.: Management of acute renal failure in the patient critically ill. In: JF Dhainaut, M Pinsky, Eds, *Pathophysiologic foundations of critical care*. Williams & Wilkins, Baltimore, pp. 630-676, 1993

Ronco C: Continuous renal replacement therapies for the treatment of acute renal failure in intensive care patients. *Clin Nephrol* 4:187-1994

Ronco C: Continuous renal replacement therapies in the treatment of acute renal failure in intensive care patients. Part 1. Theoretical aspects and techniques. *Nephrol, Dialysis Transplant* 9. Suppl 4:191-1994

Ronco C: Continuous renal replacement therapies in the treatment of acute renal failure in intensive care patients. Part 2. Clinical indications and prescription. *Nephrol, Dialysis Transplant*, 9, Suppl 4: 201-1994

Ronco C.: Future technology for continuous renal replacement therapies. *Amer J Kidney Diseases*, 1996

Ronco C., Brendolan A., Bellomo R.: Continuous renal replacement techniques. Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (eds): *Contrib Nephrol Basel*, Karger 132:236-2001

Rumpf K.: Drug dosage in patients on continuous arteriovenous hemofiltration. In: Kramer P. (Ed): *Arteriovenous hemofiltration*. Springer Heidelberg, 1985

Saad T.: Continuous renal replacement therapy. En Zimmerman J. (Edit.) *Critical Care Refresher Course 2. SCCM Anaheim*. 1998

Sibbald, W.: "Sepsis"- Clarity of existing terminology... or more confusion? *Crit Care Med* 19:996-1991

Schetz M., Krafft P., Boehrer H: Removal of cytokines in septic patients using continuous veno-venous hemofiltration. *Crit Care Med* 22:715-1994

Schetz M., Ferdinande P. Van den Berghe G.: Pharmacokinetics of continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 21:612-1995

Schetz M.: Anticoagulation in continuous renal replacement therapy. Continuous renal replacement techniques. Ronco C., Bellomo R., La Greca G. (eds): *Contrib Nephrol Basel*, Karger 132:283-2001

Schiff H., Lang S., Fischer R.: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 346:305-2002

Sigler M., Tehean B.: Solute transport in slow continuous arteriovenous hemodialysis: an improved method for treating acute renal failure. *Proceedings of the Third International symposium on acute continuous renal replacement therapy*. Fort Lauderdale FL, 1987

Sigler M: Continuous arteriovenous hemodialysis. An improved technique for treating acute renal failure in critically ill patients. In: Nissenson AR, Fine RN, and Gentile DE (eds.) *Clinical Dialysis* (2nd ed), Appleton and Lange. Norwalk CT, 1990

Silverstein M., Ford C., Lysaght M.: Treatment of severe fluid overload by ultrafiltration. *New Engl J Med* 291: 747-1974

Sprung C.: Definitions of sepsis-Have we reached a consensus? *Crit Care Med* 19:849-1991

Tesch P.: Prophylactic haemodialysis in the treatment of acute renal failure. *Ann Inter Med* 53: 992-1960



Tonelli M., Manns B., Felle-Kopman: Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. Am J Kidney Dis 40:875-2002

Wagner D.: Physiologic abnormalities and outcome from acute disease. Arch Inter Med 146-1389, 1986

Zobel G.: Anticoagulation for continuous arteriovenous hemofiltration in children. Blood Purification, 6, 90-1988

Zusman R.: Hemodialysis using prostacyclin instead of heparin as the sole antithrombotic agent. New Engl J Med 304:934-1981

