



Lesión renal aguda severa y la necesidad emergente de las terapias de reemplazo renal continua en pacientes críticamente enfermos.

Severe acute kidney injury and the emerging need for renal replacement therapies in critically ill patients.

Ramón Ruiz-Mejía,* Luz María Ortega-Olivares,** Armando Morales-Salgado,[§] Antonio Méndez-Durán.^{§§}

* Médico Internista y Nefrólogo Centro Médico ISSEMyM Lic. Arturo Montiel Rojas. Toluca, México.

** Jefe de Enfermeras Unidad de Hemodiálisis IGSA MEDICAL. Toluca, México

[§] Nefrólogo Centro Médico ISSEMyM. Ecatepec, Estado de México.

^{§§} Nefrólogo. Coordinador de Programas Médicos de la Unidad de Planeación e Innovación en Salud. Dirección de Prestaciones Médicas del Instituto Mexicano del Seguro Social. México.

RESUMEN

La Lesión Renal Aguda se define como una pérdida súbita de la función renal de causa multifactorial, cuya clasificación es basada en la causa (hipovolemia, procedimientos invasivos o sepsis) o modelo de lesión (modelo tóxico, hipóxico, pigmentos, sepsis, obstructiva). Es una entidad clínica común en pacientes hospitalizados y en pacientes en estado crítico, cuyo espectro implica múltiples mecanismos fisiopatológicos con incrementada morbilidad y mortalidad. El manejo de la LRA es crucial, incluye el manejo de líquidos, la eliminación de nefrotóxicos, suministro correcto de medicamentos e inicio de la terapia dialítica. Para aquellos pacientes en condición clínica inestable la Terapia de Reemplazo Renal Continuo (TRRC) representan una opción de tratamiento, sin embargo, implica un profundo conocimiento de la máquina, circuito, de la terminología utilizada y de las modalidades existentes.

Palabras clave: lesión renal aguda, terapia de reemplazo renal continuo, anticoagulación, modalidades, Unidad de cuidados críticos.

ABSTRACT

Acute Kidney Injury is defined as a sudden loss of kidney function of multifactorial cause, whose classification is based on the cause (hypovolemia, invasive procedures or sepsis) or the model of acute kidney injury (toxic, hypoxic, pigments, sepsis, obstructive). It is considered a common clinical entity observed in hospitalized patients and in critically ill patients whose spectrum involves multiple pathophysiological mechanisms with high morbidity and mortality. The management of AKI is crucial and includes fluid management, elimination of nephrotoxic agents, correct administration of medications, and initiation of dialysis therapy. For those patients in unstable clinical condition, Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) represents a treatment option, however, it implies a deep knowledge of the machine, circuit, the terminology used and the existing modalities.

Keywords: Acute kidney injury, Renal replacement therapy, Anticoagulation, Modalities, Critical care unit.

INTRODUCCIÓN

La lesión renal aguda (LRA) es una entidad clínica heterogénea y multifactorial, la cual se define como un descenso abrupto en la función renal, especificando un incremento en la creatinina sérica $> 50\%$ en los primeros 7 días o un incremento > 0.3 mg/dL dentro de las primeras 48 horas u oliguria.¹ Desde el año 2012, la K-DIGO ha definido la terminología de enfermedades y trastornos renales agudos, acuñando la definición de enfermedad renal aguda como

una tasa de filtrado glomerular (TFG) < 60 mL/min/1.73 m² < 3 meses, o un decremento $> 35\%$, o un incremento en la creatinina sérica $> 50\%$ menor a 3 meses. La definición de LRA por la K-DIGO 2019, basada en los resultados de ensayos controlados aleatorios, tiene como finalidad mejorar los resultados clínicos e incluye la reanimación temprana, fluidoterapia, prevención por el uso de medio de contraste, momento de inicio de la terapia dialítica, hasta el empleo de nuevos biomarcadores, programas de apoyo para la toma de decisiones y alertas electrónicas. Debido

a que el diagnóstico de LRA está asociado al manejo y toma de decisiones clínicas, ahora diversos estudios de investigación ponen de manifiesto la importancia de definir a corto y mediano plazo, los estadios y sistemas de clasificación, los cuales están relacionados con la evolución de la LRA (persistente, transitoria, recidivante y recuperada), la etiología (afección glomerular, tubular, vascular o intersticial), la clasificación iniciada en hospital versus comunitaria, el uso de biomarcadores como factores de riesgo y con la nueva clasificación de LRA subclínica o preclínica.² Un aspecto relevante en la definición de la enfermedad renal aguda es basada en estudios de cohorte retrospectivos, tomando en cuenta los valores de creatinina sérica, abarcan una población relativamente grande, que no cumple criterios para LRA o enfermedad renal crónica, quienes presentan mayores riesgos de incidencia y enfermedad renal crónica progresiva, desarrollo de insuficiencia renal terminal y muerte.³ En el desarrollo de LRA existen diversos factores y mecanismos relacionados entre sí, que implican una estructura renal alterada, toxicidad directa por agentes exógenos o endógenos,^{4,5} la disregulación en el balance de oxígeno, alteraciones en el mecanismo de adaptación celular, compromiso vascular con lesión endotelial e inflamación, la inducción de mecanismos vasoactivos,⁶ así como alteraciones en la regulación de la microcirculación e hipoxia.⁷

MODELOS DE LESIÓN RENAL AGUDA

Existen diferentes modelos basados en animales de experimentación,⁴ los cuales han permitido un mejor entendimiento, estos son:

- **Modelo tóxico.** Emplea el uso de gentamicina, anfotericina, cisplatino y sales de mercurio. La lesión a nivel renal esta descrita en el túbulo proximal, la porción S3 del túbulo contorneado proximal y la rama gruesa ascendente del asa de Henle.
- **Modelo hipóxico.** Emplea el tipo de modelo isquemia-reperfusión caliente y frío, el modelo de hipoxia de múltiples insultos a la nefrona distal y el modelo de riñón perfundido aislado, cuyas lesiones a nivel renal es principalmente en el segmento S3 del túbulo proximal y la rama gruesa ascendente del asa de Henle.
- **Modelo por pigmentos.** Modelo por pigmentos y rhabdomiólisis, afectando principalmente la zona S1-S3 del túbulo proximal.
- **Modelo asociado a sepsis.** Utiliza modelos con infusión de lipopolisacáridos, bacterias, coágulos de fibrina infectados y el de perforación-ligación cecal. Describen lesiones inespecíficas en corteza y medula.
- **Modelo de lesión renal aguda obstructiva.**⁸ La LRA es común en pacientes en estado crítico, la sepsis el factor más importante para su desarrollo, el paradigma que ex-

plicaba la patogénesis describía hipoperfusión e isquemia renal, seguidas de necrosis tubular aguda; esta teoría ha sido refutada, al comprobar en biopsias de tejido humano, reportes normales o con cambios no específicos, siendo la necrosis tubular aguda infrecuente.^{9,10} El entendimiento de la fisiopatología inducida por sepsis es limitada y compleja, involucra la participación de apoptosis, la respuesta inflamatoria y cambios en la microcirculación. Los riñones comprenden menos de 1 % del peso corporal y reciben aproximadamente 25 % del gasto cardíaco, bajo condiciones fisiológicas normales, el 80 % de consumo de oxígeno renal (VO_2) es utilizado por la bomba de Sodio Potasio ATPasa, transportando sodio, glucosa aminoácidos y otros solutos a nivel tubular.^{11,12} El consumo de oxígeno renal es variable y depende de la TFG que proporciona un sistema regulatorio intrínseco para mantener el aporte intrarrenal; se esperaría que la tensión de oxígeno en el tejido renal fuera elevada, sin embargo el riñón en mamíferos no es hiperóxico, debido en parte a los shunts arteriovenosos que actúan como mecanismos estructurales antioxidantes para limitar la liberación de oxígeno en el tejido renal.¹³ El flujo sanguíneo renal es dirigido principalmente a la corteza renal para optimizar la tasa de filtración glomerular y la reabsorción de ciertos solutos, en contraste al flujo de la médula el cual es bajo, cuya finalidad es la de preservar el gradiente osmótico y mejorar la concentración urinaria.¹⁴ La hipoxia medular ha sido documentada en diversas especies de mamíferos y en el hombre,¹⁵ con una presión parcial de oxígeno de 10 a 20 mm de Hg, mientras que en la corteza renal es de 50 mm de Hg.¹⁶⁻¹⁸ El flujo sanguíneo renal a nivel de la corteza ha reportado valores de 4.2 mL/min/g, a nivel de la médula renal es de 1.9 mL/min/g.¹⁹ La dinámica en la oxigenación renal incrementa la susceptibilidad del riñón a la hipoxia, lo que en parte contribuye a disregulación de la perfusión, siendo la médula relativamente hipóxica comparada con la corteza; la mayoría del oxígeno consumido por los riñones es utilizado para el transporte de sodio, mientras el resto, para el metabolismo basal, predominantemente en la región de la médula externa, por los requerimientos metabólicos elevados en la rama gruesa del asa de Henle.²⁰ Se ha descrito que la regulación del flujo sanguíneo renal se altera antes y durante la evolución de la LRA y varía con el gasto cardíaco.²¹ Las directrices actuales sugiere utilizar norepinefrina y la terapia con líquidos para mantener la presión arterial media (PAM) ≥ 60 - 65 mm de Hg para una perfusión renal suficiente y prevenir el desarrollo de lesión renal aguda en los pacientes críticamente enfermos.^{22,23} Esta pauta de PAM ha sido refutada por Poukkanen y colaboradores, quienes realizaron un estudio observacional prospectivo multicéntrico en 453 pacientes con sepsis severa, encontrando progresión de LRA en 36 %; mientras que el antecedente de enfermedad renal crónica, el nivel de lactato, la dosis de furosemida intravenosa, el uso de

dobutamina y una PAM ajustada en el tiempo por debajo de 73 mm de Hg se asociaron con mayor progresión.²⁴ La población de pacientes críticos con LRA desarrolla sobrecarga de volumen, por lo que el uso de diuréticos de asa sería de beneficio que al aumentar el flujo urinario disminuye la obstrucción tubular y la retroalimentación retrógrada en el intersticio,^{19,25} reduce el transporte activo de sodio y el consumo de oxígeno, limitando el daño isquémico en los segmentos más vulnerables, y aumentar el flujo renal.^{26,27} Sin embargo, se han descrito efectos deletéreos como una disminución del volumen circulante, una disminución del volumen arterial efectivo y una mayor disminución del flujo sanguíneo a nivel medular en comparación al flujo cortical, lo cual conlleva a una vasoconstricción en la corteza renal y a una redistribución de flujo hacia la médula.²⁸ Desde 2013 se ha sugerido realizar la prueba de estrés con furosemida a una dosis de 1 mg/kg de peso en pacientes que nunca han recibido el fármaco y 1.5 mg/kg de peso en pacientes con antecedentes de haberlo recibido; se considera una prueba positiva si la uresis < 200 mL dos horas posteriores a la realización de la prueba; se considera prueba negativa si la uresis es > 200 mL²⁹ con lo cual se predice la progresión de la LRA. La inestabilidad hemodinámica tiene un gran impacto en el pronóstico de los pacientes críticamente enfermos en la unidad de cuidados intensivos al interferir

con la perfusión tisular y suministro de oxígeno, lo que lleva a corto plazo a desarrollar disfunción multiorgánica.³⁰ Tanto el suministro de oxígeno como la hemodinámica vascular dependen de un adecuado gasto cardíaco, resistencias vasculares periféricas y la adecuada función endotelial; la reducción del gasto cardíaco y de las resistencias vasculares periféricas, aunado a severa disfunción endotelial, sustentan la inestabilidad hemodinámica en pacientes críticamente enfermos.³¹

DISFUNCIÓN ORGÁNICA DISTANTE EN LA LESIÓN RENAL AGUDA

Es conocido que, en el desarrollo de la lesión renal aguda en pacientes críticamente enfermos, se produce acumulación de toxinas urémicas, acidosis metabólica y desequilibrio hidroelectrolítico, los que contribuyen a tener una elevada mortalidad.³² Sin embargo, una proporción significativa de esta mortalidad no se explica totalmente por pérdida de la función renal o por complicaciones que ocurren durante el tratamiento; por lo que se describe el fenómeno de disfunción orgánica inducida por la LRA a través de la comunicación aberrante órgano-órgano incluyendo cerebro, pulmones, corazón, hígado, intestino y el sistema inmunológico.³³⁻⁴⁷ (**Figura 1**).

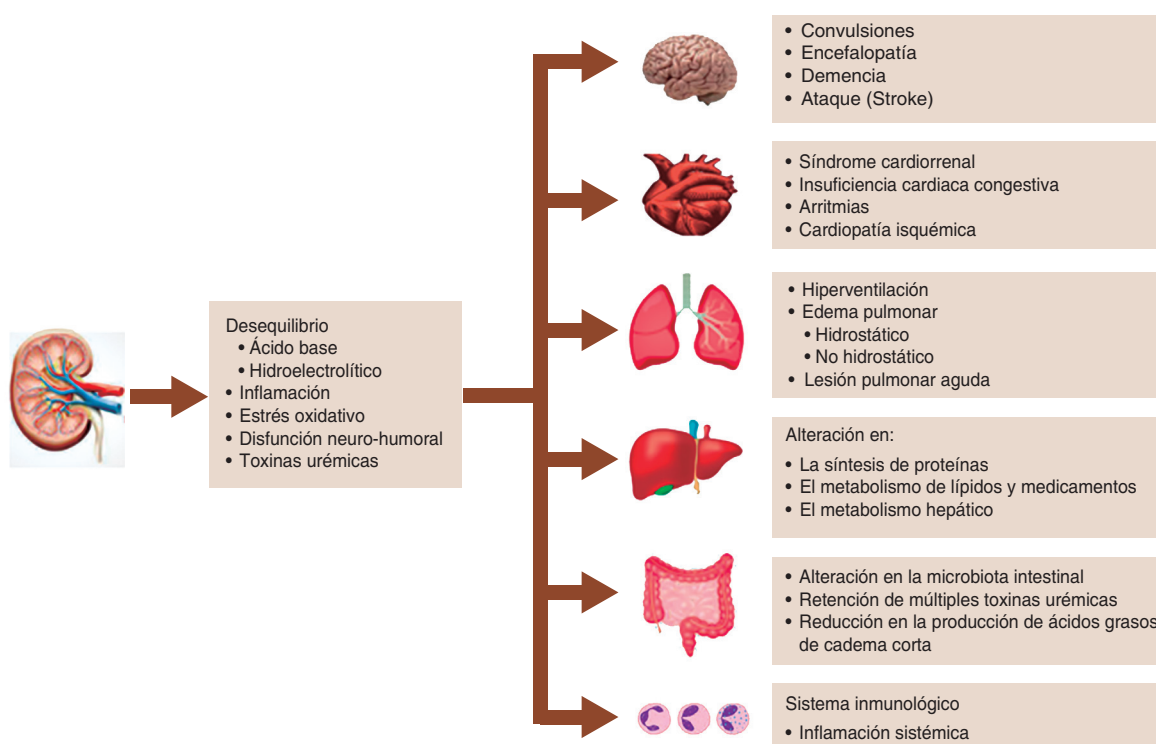


Figura 1. Disfunción orgánica distante en la lesión renal aguda.³³⁻⁴⁷

TRATAMIENTO DE LA LESIÓN RENAL AGUDA

Esta alteración es una complicación común en los pacientes hospitalizados, la cual está asociada a corto y largo plazo a una elevada morbilidad. En el momento actual a pesar de los avances tecnológicos, no hay terapias específicas para la misma, aparte del tratamiento de soporte, el cual incluye evitar nefrotoxinas, resucitación con volumen y tratamiento de soporte del estado de choque. Cuando la LRA severa está establecida y se asocia a falla orgánica múltiple e inestabilidad hemodinámica, las terapias de reemplazo renal continuo (TRRC) son una opción de tratamiento.

INDICACIONES DE LA TRRC

El momento de inicio del tratamiento no está bien definido, depende del contexto clínico; la tendencia es variable definiéndose un inicio temprano *versus* tardío, impulsada por los resultados observacionales, ya que el inicio temprano se asoció con una disminución de mortalidad,⁴⁸⁻⁵⁰ utilizando marcadores bioquímicos, volumen urinario, balance de líquidos, y tiempo desde el inicio de la LRA.⁵¹⁻⁵³

INDICACIONES CONVENCIONALES PARA EL INICIO DE TRRC⁵⁴⁻⁵⁵

Sobrecarga de líquidos resistente a manejo médico (terapia con diuréticos).

- Acidosis metabólica refractaria a tratamiento médico (pH < 7.15).
- Hiperkalemia > 6.5 mEq/l refractaria a manejo médico.
- Signos y síntomas de uremia: encefalopatía urémica, pericarditis, sangrado.
- Intoxicaciones con medicamentos o drogas dializables.
- Uremia y oliguria progresiva sin respuesta a manejo médico.
- Hipernatremia severa.
- Rabdomiólisis.
- Reducción de mediadores inflamatorios en la sepsis.
- Comorbilidades subyacentes afectadas por la LRA.
- Disfunción orgánica aguda asociada.

MÁQUINA DE TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL CONTINUO

Consiste en un equipo con bombas para circulación de la sangre, diferentes soluciones de reemplazo y dializante, así como sistemas de monitoreo de presión. Existen diferentes máquinas utilizadas para la terapia sustitutiva, todas ellas con el mismo principio de tratamiento, por lo que es necesario conocer los diversos componentes de la máquina de TRRC para un mejor entendimiento de la prescripción.^{56,57} (**Figura 2**).

ACCESO VASCULAR

Para asegurar un flujo de sangre adecuado y una eliminación de líquidos y toxinas urémicas correctas, es necesario el buen funcionamiento del acceso vascular. El catéter temporal es el más utilizado, insertado en una vena central, el catéter tunelizado es útil si se considera un tratamiento mayor a 3 semanas, no es recomendable realizar fistulas e injertos por el riesgo de sangrado y trauma.^{58,59} Los catéteres temporales tienen variaciones en material, tamaño, forma y estructura del lumen y en su punta. (**Figuras 3, 4 y 5**).

Los materiales más utilizados en estos catéteres que permiten una fácil inserción, evitando la compresión de la luz y el trauma del vaso, son hechos con base de poliuretano (con paredes delgadas y lúmenes más grandes con el riesgo de ser dañados por el etanol como antisép-

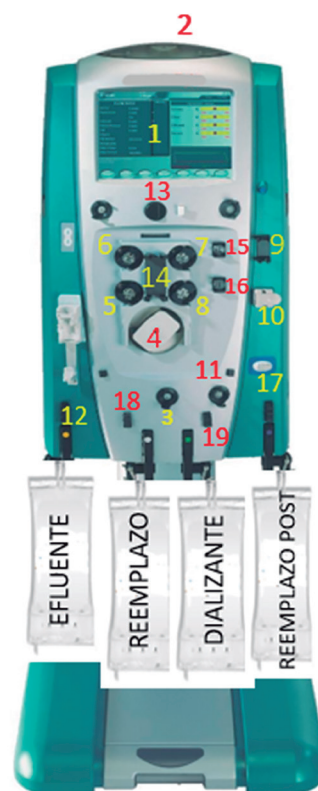


Figura 2. Componentes principales máquina de TRRC.

1. Pantalla, 2. Sensor de alarma, 3. Sensor de presión de entrada / sensor de presión de flujo del acceso vascular, 4. Bomba de sangre, 5. Bomba de líquido de sustitución predilución de sangre, 6. Bomba de efluente/ultrafiltrado, 7. Bomba de diálisis, 8. Bomba de sustitución y reinyección postdilución, 9. Base para cámara venosa, 10. Detector burbujas de aire, 11. Sensor de presión del filtro, 12. Báscula de efluente, 13. Sensor de fugas de sangre, 14. Soporte del filtro, 15. Clamp para uso de Hemofiltración venovenosa continua, 16. Clamp de presión para hemofiltración venovenosa continua, 17. Clamp de línea de retorno.

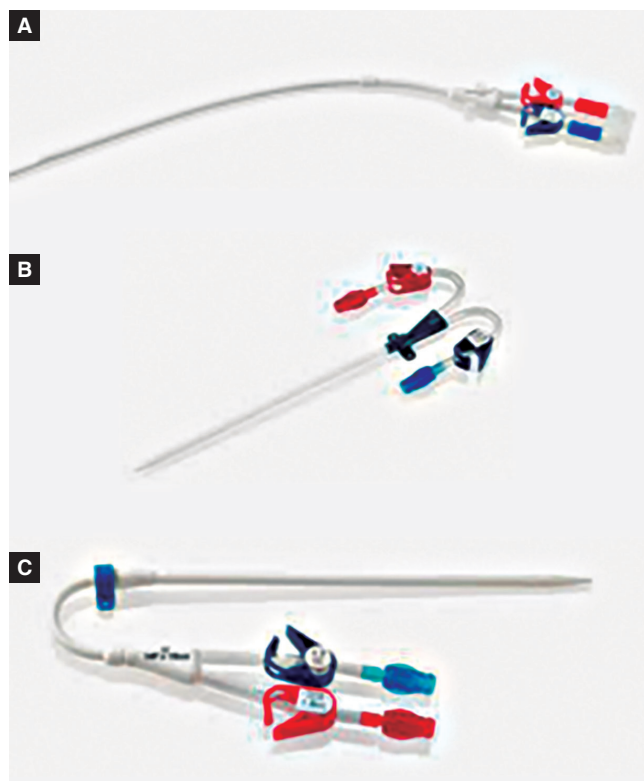


Figura 3. Diversas formas del catéter temporal para TRRC. Catéter temporal: A. Recto, B. Líneas curvas, C. Curvo.

tico)⁶⁰ y de silicona. Tienen una variedad de diámetros y longitudes; el diámetro varía entre 11 y 14 French y las longitudes varían entre 12.5 y 24 cm. Dado que el diámetro del catéter y la ubicación de la punta son los factores que aseguran una baja resistencia al paso de sangre y un flujo alto, se recomienda siempre utilizar el catéter más ancho con la longitud más corta, recordando que, la colocación adecuada de la punta tiene una mayor impacto en la función del catéter temporal que la longitud del catéter;^{61,62} así, el catéter debe ser lo suficientemente largo para que la punta quede situada en la vena cava superior cerca de la unión vena cava- aurícula cuando se utiliza un abordaje de la parte superior del cuerpo o en la vena cava inferior cuando se utiliza el abordaje femoral. Desde los años 90, previo al auge del uso del ultrasonido, se han utilizado fórmulas simples, basándose en la talla del paciente y en el sitio de inserción, para predecir la longitud del catéter a utilizar, prediciendo la posición apropiada de la punta del 90 al 97 % de los casos, dependiendo del sitio de inserción.^{63,64} **(Cuadro 1).**

Las principales complicaciones relacionadas a la inserción del catéter se dividen habitualmente en primarias (tempranas) y secundarias (tardías). Las primeras ocurren

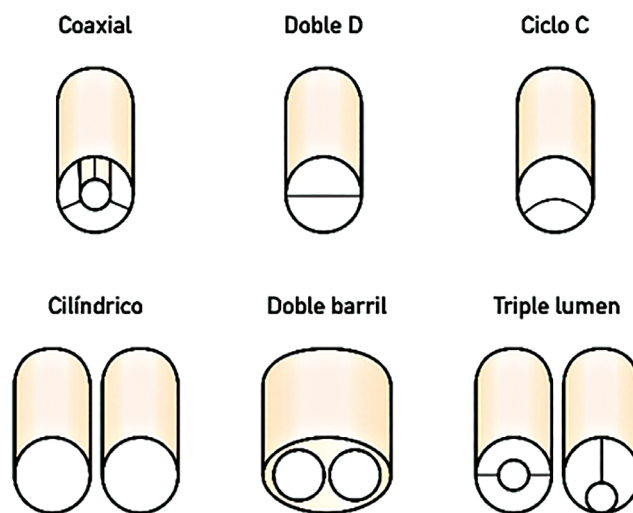


Figura 4. Diversas formas del lumen del catéter temporal para TRRC.

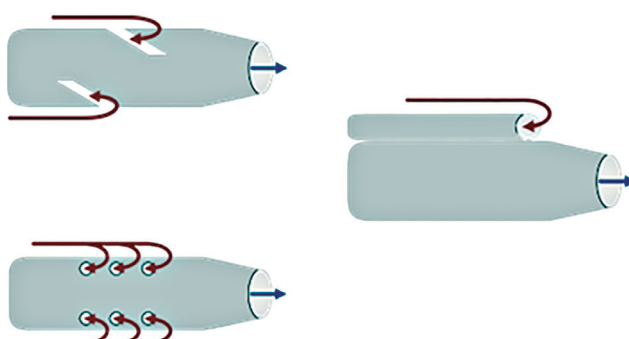


Figura 5. Diseños de la punta del catéter temporal para TRRC.

al momento de la inserción del catéter y son usualmente por aspectos técnicos y evitables, por lo que ahora el estándar de cuidado para la colocación de un acceso vascular es a través de ultrasonido doppler.^{65,66} El número de intentos para la colocación de un catéter es de tres, ya que las complicaciones mecánicas primarias (punción arterial, formación de hematoma, neumotórax, hemotórax, tamponade cardíaco, arritmia cardíaca o parada cardíaca, embolismo aéreo, pérdida de la guía metálica, sangrado en el sitio de punción, mala técnica en la instalación de catéter, ubicación incorrecta de la punta del catéter o colocación extravascular) se incrementan hasta 6 veces después del primer intento.⁶⁷ Las complicaciones secundarias comprenden: infección del sitio de inserción, trombosis, estenosis venosa, formación de fistulas arteriovenosas o pseudoaneurismas.

Cuadro 1. Sitios de inserción y fórmulas para implantación del catéter temporal en las TRRC sin uso de ultrasonido.

Sitio de inserción	Fórmula	Exactitud (%)
Vena yugular interna derecha	Talla/10 cm	90
Vena yugular interna izquierda	Talla /10 +4 cm	94
Vena subclavia izquierda	Talla / 10 +2 cm	97
Vena subclavia derecha	Talla / 10 +2 cm	96

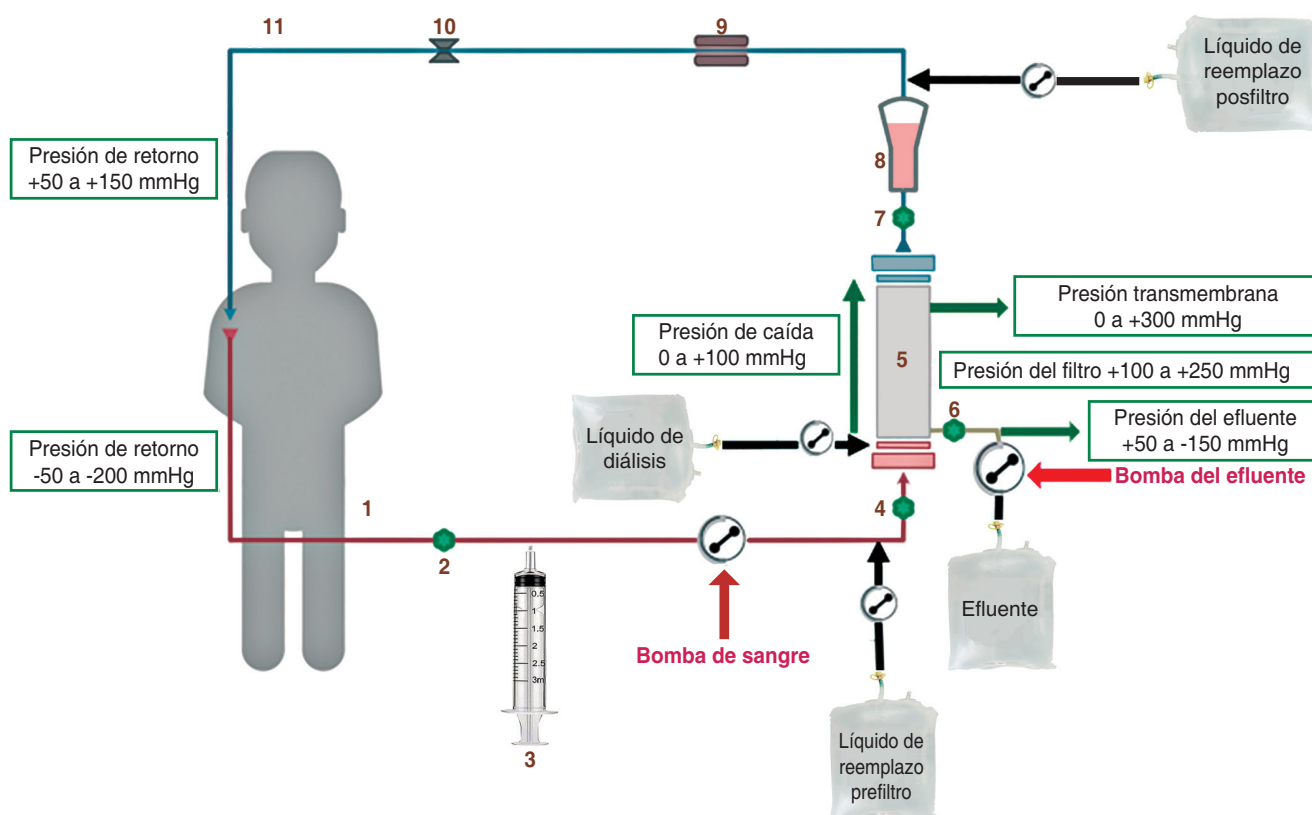
CIRCUITO DE TERAPIA DE REEMPLAZO RENAL

Se define al circuito de terapia de reemplazo renal como la vía que inicia y finaliza en el acceso vascular del paciente. Actualmente existe una gran variabilidad en los circuitos, sin embargo, los componentes son los mismos; estos componentes comprenden una serie de bombas, interconectadas por medio de una tubería a segmentos que contienen una

serie de sensores, permitiendo la regulación y el seguimiento de la sangre, así como de otras soluciones a través de un hemofiltro y el circuito. El circuito se divide en un segmento de entrada o prefiltro que lleva la sangre desde el acceso vascular al hemofiltro; y el hemofiltro, el flujo de salida o posfiltro que lleva el retorno venoso de regreso al paciente y los circuitos que llevan las soluciones no sanguíneas, incluido el líquido de desecho o efluente. Cualquier cambio en la presión es detectado por un sensor que refleja un cambio en la resistencia a lo largo del segmento, lo que facilita la detección temprana de anomalías en el circuito de manera dinámica.^{68,69} Una comprensión profunda de la dinámica y las presiones del circuito son esenciales para optimizar la vida útil del circuito.^{70,71} (**Figura 6**).

HEMOFILTRO

El hemofiltro está conformado por una carcasa exterior cilíndrica, contiene fibras capilares huecas que son semipermeables que permiten la transferencia de solutos y

**Figura 6.** Componentes principales máquina de TRRC.

1. Presión de entrada o acceso, 2. Sensor de presión de acceso, 3. Jeringa anticoagulante, 4. Sensor de presión prefiltro, 5. Hemofiltro, 6. Sensor de presión del efluente, 7. Sensor de presión de salida, 8. Cámara venosa, 9. Detector de burbujas, 10. Clamp de seguridad, 11. Presión de salida o retorno.

Presión de caída = Presión del filtro - Presión de retorno

Presión transmembrana = Presión del filtro + Presión de retorno / 2 - Presión del efluente

líquidos desde la sangre.⁷² Cuenta con dos puertos que permiten la entrada y salida de sangre desde los extremos y dos puertos laterales para la infusión de dializado y salida del efluente. El hemofiltro tiene un diámetro interno de 200 micrones con paredes de 30 μm de espesor.^{73,74} El peso molecular de corte de estas promedian 30 - 40 kDa en la mayoría de los hemofiltros actuales; los hemofiltros empleados en CRRT utilizan membranas sintéticas y los materiales comúnmente utilizados son AN69, poliarileter-sulfona, polietersulfona y polisulfonas. Por lo tanto, todos son altamente biocompatibles y no hay evidencia sólida que demuestre una superioridad con algún material en particular.⁷⁵ La elección de la membrana depende de la máquina de TRRC utilizada. El coeficiente de ultrafiltración (KUF) es la medida utilizada clínicamente para cuantificar la permeabilidad al agua del filtro, sus unidades se expresan en mL/h/mm de Hg. KUF es estimado a partir de la relación entre la tasa de ultrafiltración *versus* la presión transmembrana y la PTM se estima utilizando la siguiente fórmula: presión transmembrana (PTM) = presión del filtro + presión de retorno/2-presión del efluente. Es de importancia mencionar que los componentes sanguíneos influyen sustancialmente en la permeabilidad efectiva al agua; el ensuciamiento o la formación de membrana secundaria, es la adsorción inespecífica de proteínas plasmáticas a la membrana y el determinante más importante en eficacia y permeabilidad. El KUF se usa comúnmente en el área de hemodiálisis crónica, para clasificar los dializadores de flujo alto contra los de flujo bajo, sin embargo, intentar diferenciar los filtros que se utilizan en la TRRC tiene poca relevancia, ya que la mayoría de las membranas son altamente permeables con un KUF de 25 mL/h/mm de Hg lo que las define como alto flujo.⁷⁶

MECANISMOS DE TRANSPORTE

La remoción de solutos llevada a cabo a través del filtro ocurre por diferentes mecanismos los cuales han sido descritos y son:

- **Difusión.** Es un proceso donde las moléculas de mueven aleatoriamente a través de una membrana semipermeable, desde un área de mayor concentración a un área de menor concentración hasta lograr un equilibrio entre los dos compartimentos. La difusión es un mecanismo de transporte eficiente para la eliminación de solutos pequeños, pero a medida que aumenta el peso molecular del soluto, la difusión se vuelve limitada y la importancia de la convección es evidente.
- **Convección:** es el proceso por el cual los solutos pasan a través de los poros de la membrana, arrastrados por el movimiento del agua que se produce como resultado de un gradiente de presión hidrostática y / u osmótico.⁷⁷ El

coeficiente de cribado ($S = [uf]/[p]$), que se define como la diferencia entre el concentrado de un soluto en el ultrafiltrado (uf) entre la concentración del mismo soluto en el plasma (p), es el parámetro para medir la depuración convectiva de una membrana. Los pequeños solutos como urea y creatinina generalmente tienen paso libre por la membrana, es decir, cuentan con un coeficiente de cribado de 1. Comparado con el transporte difusivo, el transporte convectivo permite un aumento en la tasa de eliminación de solutos de mayor peso molecular por lo que en la TRRC se deben utilizar siempre filtros de alto flujo.

- **Adsorción.** El atrapamiento de proteínas a la superficie de la membrana afecta la permeabilidad de la membrana. El área de superficie adsorptiva de una membrana, reside principalmente en la estructura del poro más que en el área de superficie, por lo que la adsorción de una proteína de bajo peso molecular es dependiente del acceso de la proteína al poro interno de la membrana. La adsorción no se espera sea clínicamente significativa en membranas de bajo flujo, contrario a las membranas de alto flujo que son más hidrofóbicas.

TERMINOLOGÍA UTILIZADA EN TRRC

La descripción clásica de la dosis establecida en la TRRC hace referencia a la cantidad de sangre purificada que se realiza con técnicas extracorpóreas o la cantidad de un soluto representativo que es eliminado a través de la diálisis, lo que significa mejorar el resultado de los pacientes.^{76,78,79} Para comprender de manera práctica la prescripción en la TRRC, se utilizan diversas terminologías, las cuales se describen en el (**Cuadro 2**).^{76,78-80}

MÉTRICAS DE REMOCIÓN

Las terapias de reemplazo renal continuo (TRRC) abarcan distintas modalidades con variaciones en sus características operativas, utilizando la difusión, convección, adsorción o una combinación de ellas para lograr la eliminación de solutos; diversas técnicas utilizan elevadas tasas de ultrafiltración para eliminar moléculas de mediano o peso molecular grande, utilizando generalmente una solución de reemplazo prefiltro o postfiltro para el líquido eliminado en el efluente. En cambio, las técnicas basadas en difusión utilizan flujos de diálisis bajos en comparación al flujo sanguíneo, lo que da como resultado una saturación completa del dializado, siendo las moléculas pequeñas preferentemente eliminadas por estos métodos. La eliminación de solutos depende de las características de la membrana, del mecanismo de aclaramiento (difusión, convección, adsorción) y el sitio de reemplazo de líquido (prefiltro, posfiltro), por lo que existe una diferencia entre

Cuadro 2. Terminología empleada en las TRRC.^{76,78-80}

Efluente	Es la suma del líquido dializante, del ultrafiltrado, del líquido de sustitución pre y post.
Fracción de filtración	Proporción de agua plasmática entrando al filtro que es removida por ultrafiltración y es inversamente proporcional al grado de flujo sanguíneo. Relación Q_{uf}/Q_p utilizada para cuantificar el fenómeno de hemoconcentración cuyo valor máximo es del 25 %.
Líquido de diálisis o líquido dializante	Líquido instalado en contracorriente al flujo de sangre
Líquido de sustitución o de reinyección	Líquido que se instala antes o después del hemofiltro y que reemplaza el volumen de ultrafiltrado.
Presión transmembrana	Es equivalente a la presión del filtro más la presión de retorno entre dos, menos la presión del efluente.
Ultrafiltrado o extracción	Cantidad de agua eliminada del plasma circulante que forma parte del efluente.
K _{uf}	Representa la permeabilidad de la membrana medida por unidad de presión y superficie. Se expresa en mL/h/mmHg/m.
Q _b (flujo sanguíneo)	Cantidad de sangre que entra al hemofiltro. Se expresa en mL/min.
Q _p (flujo plasmático)	Cantidad de agua de plasma que ingresa al hemofiltro. Es igual a (Flujo sanguíneo (Q _s) mL/min por 60) x (1-H _{to}). Se expresa en mL/h.
Q _e (flujo del efluente)	Cantidad de líquido de desecho que sale del hemofiltro y es la suma total del ultrafiltrado, el líquido de reposición pre/post y del líquido de diálisis. Se expresa en mL/kg/h.
Q _r (líquido de reposición)	Cantidad de una solución que se administra directo a un paciente para remover por convección moléculas medianas / grandes, puede ser prefiltrado o posfiltrado. Se expresa en mL/h.
Q _d (Flujo líquido de diálisis)	Cantidad de solución que se administra al hemofiltro para remover por difusión moléculas pequeñas. Se expresa en mL/hora.
Q _{uf} o Q ^{NET} UF	Cantidad de agua de plasma que se extrae de la sangre de un paciente. Volumen de ultrafiltración extraído del paciente. Se expresa en mL/hora.
Eficiencia o aclaramiento (K)	Representa el concepto de aclaramiento y se define como la eliminación de un soluto en un volumen de sangre en una unidad de tiempo; representa solamente la eficiencia instantánea del tratamiento.
Intensidad (K/t)	Es el producto de aclaramiento (k) por el tiempo.
Frecuencia (F)	Hace referencia a la Intensidad por días de tratamiento/semana. $Kt \times \text{días de tratamiento} / \text{semana}$.
Eficacia (Kt/V)	Es el aclaramiento fraccional de un soluto dado; representa la eliminación efectiva de un soluto después de un tratamiento determinado.
Fracción de flujo	Relación Flujo dializante / Flujo sanguíneo
FUN/BUN	relación del nitrógeno ureico en efluente con el nitrógeno ureico prefiltrado

las técnicas continuas y las técnicas intermitentes, a pesar de que ambas utilizan los mismos mecanismos de aclaramiento, dado que el tiempo no es un factor limitante para el aclaramiento del plasma, lo que hace posible utilizar el flujo sanguíneo y el flujo de diálisis bajo o lento, permitiendo aclaramientos semanales superiores a las técnicas intermitentes.⁸¹ (**Cuadro 3**).

MÉTRICAS DE REMOCIÓN PARA DETERMINAR LAS CARACTERÍSTICAS DE LA TRRC.

- **Eficiencia.** Depuración por unidad de tiempo (mL/min).
- **Intensidad.** Tiempo total de eficiencia (horas). Las unidades de la intensidad son litros ya que multiplica los mL/min por el tiempo total de la terapia.

des de la intensidad son litros ya que multiplica los mL/min por el tiempo total de la terapia.

- **Eficacia.** Combinación de eficiencia e intensidad para lograr los objetivos planteados

La fracción de flujo es útil en técnicas difusivas y se define como la relación entre el flujo dializante y el flujo sanguíneo; un efluente se satura al 100 % cuando esta relación es menor al 0.4 o lo que es análogo, cuando el flujo sanguíneo es al menos 2 a 2.5 veces mayor que el dializante; en terapias convectivas la saturación de efluente depende del coeficiente de cribado y dado que la urea tiene un coeficiente de cribado de 1, se espera que la saturación del efluente sea del 100 %.⁸⁰ La relación FUN/BUN mide la saturación del efluente, es decir la relación nitrógeno ureico

Cuadro 3. Diferencias en el aclaramiento de solutos con diversas técnicas de TRRC.

	Hemodiálisis intermitente	Diálisis sostenida de baja eficacia	Ultrafiltración lentacontinua	Hemofiltración venosa continua	Hemodiálisis venosa continua	Hemodiafiltración venosa continua
Duración del tratamiento	3-4 h	8 - 12 h	Variable	> 24 h	> 24 h	> 24 h
Flujo sanguíneo ml/min	250 - 400	100 - 200	< 100	200 - 300	100 - 200	100 - 200
Flujo de diálisis ml/min	500 - 800	100	0	0	16 - 34	16 - 34
Fracción de flujo (Qd/Qs)	1.25 - 3.2	0.5 - 1	0	0	0.1 - 0.34	0.1 - 0.34
Litros filtrados / día	0 - 4	0 - 4	0 - 4	24 - 96	0	24 - 48
Líquido de remplazo / día	0	0	0	21 - 90	4.8	23 - 44
Porcentaje de saturación del efluente (%)	15 - 40	60 - 70	100	100	85 - 100	85 - 100
Mecanismo de aclaramiento	Difusión	Difusión	Convección	Convección	Difusión	Ambas
Aclaramiento de urea ml/min	180 - 240	75 - 90	1.7	16 - 67	21.7	30 - 60

del efluente con el nitrógeno ureico prefiltro; este valor es cercano a 1 para considerar que el efluente está saturado al 100 %.⁸² Las TRRC tienen una mayor intensidad y frecuencia que con las modalidades intermitentes e incluso con la diálisis sostenida de baja eficacia. Por ejemplo, en una TRRC de 24 horas la eficiencia puede ser de 30 mL/min y en la hemodiálisis intermitente con duración de 3 horas la eficiencia puede ser de 200 mL/min; al multiplicar la eficiencia de la TRRC y de la HDI por 1440 (número de minutos al día) la intensidad es de 43,200 mL/min y de 36,000 mL/min; si las multiplicamos por 7 días (una semana continua) la frecuencia para TRRC es de 302,400 mL/semana y de HDI es de 108,000 mL/semana, lo que hace evidente un mejor rendimiento.

MODALIDADES DE TRATAMIENTO

Las modalidades de tratamiento en la lesión renal aguda existentes son diversas e incluyen: hemodiálisis intermitente, diálisis sostenida de baja eficacia (SLED) y las TRRC,^{83,84} de las cuales se describen cuatro modalidades:

- **Ultrafiltración lenta continua (ULC).** Modalidad cuya indicación es el retiro de volumen en la sobrecarga hídrica.
- **Hemofiltración venovenosa continua (HVVC).** Modalidad que utiliza un filtro de alta permeabilidad hidráulica, utilizando como mecanismo de transporte la convección, siendo el ultrafiltrado mayor a las pérdidas de los pacientes, por lo que requiere líquido de reinyección.

- **Hemodiálisis venovenosa continua (HDVVC).** Modalidad que utiliza como mecanismo de transporte la difusión, utiliza un líquido de diálisis que fluye en contracorriente al flujo sanguíneo, sin requerir líquido de reinyección.

- **Hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC).** Modalidad que combina la difusión y convección como mecanismos de transporte de solutos; dado que la ultrafiltración excede los requerimientos de los pacientes para movilizar moléculas de peso molecular elevado, requiere líquido de reinyección.

En la literatura se han publicado diferentes prescripciones de tratamiento en las modalidades de terapia de remplazo renal en la lesión renal aguda desde el 2012. (**Cuadro 4**).

DOSIS DE TRATAMIENTO: PRESCRIPCIÓN Y DOSIS ENTREGADA

Dentro de los objetivos en el manejo de pacientes con LRA, está el mantener el estado hemodinámico y de volumen, minimizando la lesión renal adicional, corrigiendo las anomalías metabólicas. Desde el ensayo clínico realizado por Ronco *et al*⁸⁵ en el año 2000, se estableció la dosificación basada en efluentes como el estándar de atención, desde entonces se han publicado diversos estudios aleatorizados donde se reporta la prescripción de dosis estándar versus dosis de alta intensidad, con el

Cuadro 4. Modalidades de prescripción de TRRC.

	SCUF	HVVC	HDVVC	HDFVVC	SLED	HDI
Flujo sanguíneo Qb ml/min	100 - 200	150 - 250	150 - 250	150 - 250	100 - 300	200 - 300
Tipo de transporte	Convección	Convección	Difusión	Difusión / Convección	Difusión	Difusión
Ultrafiltrado (ml/h)	100 - 300	1500 - 2000	Variable	1000 - 1500	Variable	Variable
Flujo de diálisis Qd ml/h	0	0	1500 - 2000	1000 - 1500	100 - 300 ml/min	300 - 500 ml/min
Volumen de efluente (l/d)	2 - 8	36 - 48	36 - 48	36 - 72	N/A	N/A
Líquido de reemplazo ml/h	0	1500 - 2000	0	1000 - 1500	0	0
Aclaramiento de urea ml/min	1 - 5	25 - 33	25 - 33	25 - 33	80 - 90	Variable

SCUF: ultrafiltración lenta continua; HVVC: hemofiltración venovenosa continua, HDVVC: hemodíalisis venovenosa continua, HDFVVC: hemodiafiltración venovenosa continua, SLED: diálisis sostenida de baja eficiencia. HDI: hemodíalisis intermitente.

objetivo de evaluar su impacto en la mortalidad a 28, 30, 60 y 90 días, así como de la recuperación renal, en la dependencia de la TRRC o en la falla orgánica, no encontrando diferencias en el objetivo primario ni secundario, se han reportado incluso mayores efectos adversos en pacientes que recibieron dosis de alta intensidad como hipokalemia, hipofosfatemia y mayor dependencia a las TRRC.⁸⁵⁻⁹⁵ (**Cuadro 5**). La dosis de TRRC difiere entre las diversas modalidades; sin embargo, desde el 17º consenso de la ADQI se ha validado la dosis basada en efluentes como un subrogado o sustituto para medir la dosis en las terapias de reemplazo renal continuo.⁹⁶ La dosis se define como el flujo total del líquido efluente, expresada convencionalmente en mililitros por kilogramo por hora (mL/kg/h).

Neri *et al* en el 2018, describe la fórmula del flujo del efluente como sigue:

$$QEEF = Q \text{ NET UF} + QR^{\text{PREPOST}} + QD$$

Mientras que Neyra⁹⁷ en el 2021 establece la fórmula del flujo del efluente en las tres modalidades. (**Cuadro 6**). Neyra hace la observación de que al utilizar sustitución prefiltro en hemofiltración o hemodiafiltración, se debe calcular el factor de dilución para corregir el volumen entregado y para medirlo se calcula como sigue:

$$\text{Factor de dilución} = Qp / (Qp + \text{Sustitución PRE})$$

$$\text{Factor de dilución} = (Qb \times (1 - Hto)) / (Qb \times (1 - Hto)) + \text{Sustitución PRE}$$

En la prescripción de las TRRC, se hace mención del flujo sanguíneo y al flujo plasmático. La sangre es un elemento con dos fases: una sólida representada por el hematocrito y una líquida representada por el plasma. El plasma contiene entre un 91 y un 92 % de agua y entre un 8 y un 9 % de sólidos; se compone principalmente de

fibrinógeno, proteínas plasmáticas, electrolitos séricos, inmunoglobulinas y pequeñas cantidades de vitaminas, enzimas y hormonas.⁹⁸

Esta definición permite entender lo que sucede con la sangre en el hemofiltro, pues al modificarse la parte líquida sin modificar la parte hemática, puede prescribirse de manera adecuada el flujo sanguíneo (Qb). Esto permite sintetizar aún más la fórmula del Qe o flujo del efluente con las diversas técnicas de TRRC. (**Figura 7**).

La dosis prescrita hace referencia al Qe de 20-25 mL/kg/hr establecido por las guías internacionales, habiéndose sugerido por la KDIGO¹ aumentar un 25 % esta dosis, mientras que la dosis entregada es la dosis total que recibe el paciente y la cual es dependiente de la utilización de líquido de sustitución prefiltro, la saturación baja del efluente menor y el índice FUN/BUN, el tiempo de inactividad (downtime), la fracción de flujo y el tiempo efectivo.^{80,96} Las metas de tratamiento se evalúan cada 24 horas a fin de realizar modificaciones que mejoren el rendimiento del tratamiento.

ANTICOAGULACIÓN DURANTE LA TRRC

Dentro de los principales objetivos de la terapia de reemplazo renal continuo, está el de mantener funcionando el circuito la mayor cantidad de tiempo permisible, evitando la interrupción prematura por la coagulación del circuito. Existen diversos factores que contribuyen a la coagulación del circuito a saber: acceso vascular, alteraciones del circuito, flujo sanguíneo, ultrafiltración, modalidad de prescripción, sitio de infusión de anticoagulación, factores del paciente, lo que limita el efecto de

Cuadro 5. Estudios aleatorizados estableciendo las diferentes dosis utilizadas en la TRRC 2000 a 2020.

Año	Autor	n	Dosis de TRRC	Mortalidad	Recuperación de LRA
2000	Ronco C, <i>et al.</i>	425	CVVH 20 vs 35 vs 45 ml/kg/h	59 vs 43 vs 42 % (p < 0.002)	
2002	Bouman	106	CRRT 20 vs 48 ml/kg/h	31.2 vs 25.7 % (p = ns)	Sin diferencia
2006	Saudan	206	CVVHF 25 ml/kg/h vs CVVHDF 42 ml/kg/h	61 vs 41 % (p = 0.03)	
2008	Tolwani	200	CVVHF 20 vs 35 ml/kg/h	44 vs 51 % (p = ns)	
2008	Palevsky	1124	CVVHDF 20 vs 35 ml/kg/h IHD 3/semana vs 6/semana	51.5 vs 53.6 %	Sin diferencia
2009	Bellomo	1508	CVVHDF 25 vs 40 ml/kg/h	44.7 vs 44.7 % (p = 0.99)	Sin diferencia
2012	Zhang	280	HVHF 50 vs 85 ml/kg/h	58.3 vs 57.4 % (p = ns) mortalidad a 28 días	Sin diferencia
2013	Joannes-Boyau	140	HVHF 35 vs HVHF 70 ml/kg/h	59.2 vs 62.1 % (p = 0.94) mortalidad a 28 días	Sin diferencia
2015	Combes	224	HVHF 80 ml/kg/h + CVVHDF vs Cuidados generales con CVVHDF si necesaria	36 vs 36 % mortalidad a 30 días	Sin diferencia
2016	Park	212	CVVHDF 40 vs 80 ml/kg/h	64.5 vs 65.7 % mortalidad a 28 días	Sin diferencia
2020	Wald R	2927	IHD SLED CRRT 20 ml/kg/h/ inicio acelerado vs estándar	43.9 vs 43.7 %	Sin diferencia

CRRT: terapia de reemplazo renal continuo, CVVHF o CVVH: hemofiltración venovenosa continua, CVVHDF: hemodiafiltración venovenosa continua, SLED: diálisis sostenida de baja eficiencia, IHD: hemodiálisis intermitente, HVHF: hemofiltración de alto volumen, ns: no significativa.

Cuadro 6. Dosis total del efluente descrita en tres modalidades de TRRC.⁹³

Modalidad de TRR	Dosis total del efluente (mL/kg/h)
CVVHF	(Tasa de líquido de reemplazo prefiltro mL/h + Tasa de líquido de reemplazo post filtro mL/h + Tasa de remoción de líquido mL/h) / peso actual del paciente kg
CVVHD	(Tasa de líquido de diálisis mL/h + Tasa de remoción de líquidos mL/h) / peso actual del paciente en Kg
CVVHDF	(Tasa de líquido de reemplazo prefiltro mL/h + Tasa de líquido de reemplazo post filtro mL/h + Tasa de remoción de líquido mL/h + Tasa de líquido de diálisis mL/h) / peso actual del paciente en kg Utilizar el factor pre dilución
Tasa de ultrafiltración total (mL/h): = Tasa de reposición prefiltro + tasa de reposición post filtro + tasa de remoción de líquido. Factor pre dilución en CVVHDF = Tasa de flujo plasmático mL/h / (tasa de flujo plasmático mL/h + tasa de líquido de reemplazo prefiltro mL/h.) Tasa de flujo plasmático (mL/h) = (Qs o flujo sanguíneo mL/min x 60) x (1-Hto).	
CVVHF: hemofiltración venovenosa continua, CVVHD: hemodiálisis venovenosa continua, CVVHDF: hemodiafiltración venovenosa continua.	

la anticoagulación e incrementa sus efectos adversos.⁹⁹ La anticoagulación previene la coagulación del circuito extracorpóreo, la heparina no fraccionada es el fármaco más utilizado a pesar de aumentar el riesgo de hemorragia¹⁰⁰ y trombocitopenia tipo II; la anticoagulación regional con citrato es otra opción muy común habiéndose demostrado incrementar la vida media del circuito extracorpóreo teniendo precaución en pacientes con disfunción hepática y los efectos adversos como alcalosis metabólica e hipocalcemia.¹⁰¹ Cuando se utiliza líquido de

diálisis en la anticoagulación con citrato, este líquido no debe contener calcio; el efecto anticoagulante se logra cuando el calcio ionizado está en concentración de 0.5 mmol/L y se obtiene con una dosis de 3 a 6 mmol/l de citrato por cada litro de sangre del circuito extracorpóreo.¹⁰² Por lo anterior se han sugerido otras estrategias como el uso de heparina de bajo peso molecular, mesilato de nafamostat, prostaglandina I2, anticoagulación regional o sin anticoagulación, obteniendo resultados controvertidos.¹⁰³⁻¹⁰⁷ (**Cuadro 7**).

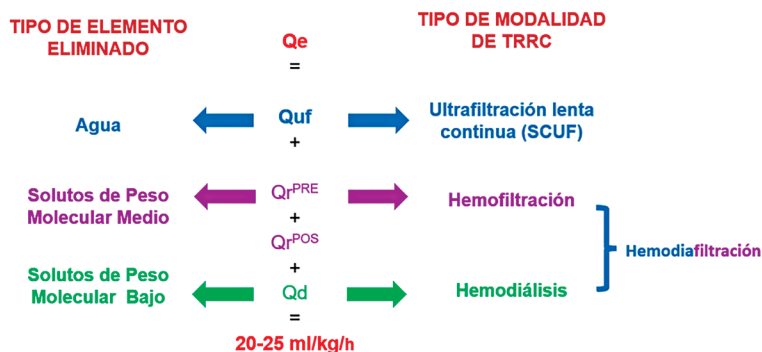


Figura 7. Fórmula general de prescripción TRRC.

Cuadro 7. Tipos y dosis de anticoagulantes en terapias de reemplazo renal continua.¹⁰⁷

Anticoagulante	Dosis de carga	Dosis de mantenimiento	Monitoreo	Adversos
Heparina	5 - 15 UI/kg	5-10 UI/kg/hora	TTPa en el circuito de 45 - 60 s Medir cada 6 h a cada 12 h	Sangrado Trombocitopenia inducida por heparina tipo II Anticoagulación sistémica
Heparina regional		Prefiltro: 1000 - 1500 UI/h Protamina posfiltro 10 - 12 mg/h	Paciente TTPa < 45 s Circuito TTPa 50 - 80 s Cada 4 - 15 min posterior cada 2 - 8 h	Hipotensión Anafilaxia Trombocitopenia inducida por heparina tipo II Falla cardíaca derecha Hipertensión pulmonar
Anticoagulación con citrato regional		Infusión de 3 a 4 mmol/L	Ca ionizado posfiltro < 0.35 mmol/L	
Enoxaparina	0.15 mg/kg	0.05 mg/kg/h	Anti Xa 0.25 - 0.35 UI/mL medición cada 6 - 12 h	Sangrado anticoagulación prolongada
Enoxaparina	0.15 mg/kg	0.05 mg/kg/h	Anti Xa 0.25 - 0.35 UI/mL medición cada 6 - 12 h	Sangrado anticoagulación prolongada
Dalteparina	15-25 UI/kg	5 UI/kg/hora	Anti Xa 0.25 - 0.35 UI/mL medición cada 6 - 12 h	
Argatroban	0.1 mg/kg	0.05 - 0.2 mg/kg/min	TTPa 1.5 a 2 veces valor basal medición cada 2 - 4 h	
Bivalirudin		2 mg/h	TTPa 1.5 - 2 veces al valor basal medición cada 2 - 4 h	

TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

CONCLUSIÓN

La LRA continúa siendo una entidad común en pacientes hospitalizados y en pacientes críticos tratados en la unidad de cuidados intensivos, a pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología aún es limitado y complejo con desenlaces desfavorables reflejados en el fenómeno de disfunción orgánica a distancia. Los pacientes con LRA grave hemodinámicamente inestables que

cumplen con criterios de inicio de diálisis, las TRRC con sus variantes son una mejor opción, sin embargo, requieren del conocimiento técnico específico, comprensión de la terminología y la prescripción de sus diferentes variantes de tratamiento, a fin de lograr el objetivo final de brindar un tratamiento completo y de calidad que ayude en la recuperación renal. El uso continuo de esta terapia permitirá continuar su perfección, lo que seguramente en un futuro impactará en una reducción de la morbilidad.

REFERENCIAS

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl.* 2012; 2: 1-138.
- Ostermann M, Bellomo R, Burdmann AE, *et al.* Controversies in acute kidney injury: conclusion from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidn Int.* 2020; 98: 293-309.
- Mehta RL, Cerda J, Burdmann EA, *et al.* International Society of Nephrology's 0-by-25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *Lancet.* 2015; 385: 2616-2643.
- Tanaka T, Kojima I, Ohse T, *et al.* Hypoxia-inducible factor modulates tubular cell survival in cisplatin nephrotoxicity. *Am J Physiol.* 2005; 289: F1123-33.
- Rabb H. Immune modulation of acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 604-6.
- Heyman NS, Rosen S, Rosenberger C. Animal model of renal dysfunction: acute kidney injury. *Expert Opin Drug Discov.* 2009; 4(6): 629-641.
- Weidemann A, Bernhardt WM, Klanke B, *et al.* HIF activation protects from acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol.* 2008; 19: 486-94.
- Bao WY, Yuan Y, Chen HJ, Lin QW. Kidney disease models: tools to identify mechanisms and potential therapeutic targets. *Zoological Research.* 2018; 39(2): 72-86.
- Langenberg C, Bagshaw S, May NC, *et al.* The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Critical Care.* 2008; 12: R38
- Rosen S, Heyman SN. Difficulties in understanding human "acute tubular necrosis": limited data and flawed animal models. *Kidn Int.* 2001; 60: 1220-4.
- Gullans SR, Hebert SC. Metabolic basis of ion transport. In: Brenner and Rector's *The Kidney* (5th ed.), edited by Brenner BM. Philadelphia, PA: WB Saunders. 1996, p. 211-246.
- Lassen NA, Munck O, Thaysen JH. Oxygen consumption and sodium reabsorption in the kidney. *Acta Physiol Scand.* 1961; 51: 371-384.
- O'Connor PM, Anderson WP, Kett MM, *et al.* Renal preglomerular arterial-venous O₂ shunting is a structural antioxidant defense mechanism of the renal cortex. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2006; 33: 637-641.
- Chou SY, Porush JG, Faubert PF. Renal medullary circulation: hormonal control. *Kidney Int.* 1990; 37: 1-13.
- Leonhardt KO, Landes RR. Oxygen tension of the urine and renal structures: preliminary report of clinical findings. *N Engl J Med.* 1963; 269: 115-21.
- Brezis M, Agmon Y, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation 1 Effects of diuretics. *Am J Physiol.* 1994; 267: F1059-F1062.
- Brezis M, Heyman SN, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation 2 Hemodynamic effects. *Am J Physiol.* 1994; 267: F1063-F1068.
- Brezis M, Heyman SN, Dinour D, *et al.* Role of nitric oxide in renal medullary oxygenation: studies in isolated and intact rat kidneys. *J Clin Invest.* 1991; 88: 390-5.
- Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla- Its implications for disease. *N Eng J Med.* 1995; 332; 10: 647-655.
- Bullen A, Liu ZZ, Hepokoski M, *et al.* Renal oxygenation and hemodynamics in kidney injury. *Nephron.* 2017; 137: 260-263.
- Prowle JR, Molan MP, Hornsey E, *et al.* Measurement of renal blood flow by phase-contrast magnetic resonance imaging during septic acute kidney injury: a pilot investigation. *Crit Care Med.* 2012; 40: 1768-1776.
- Prowle J, Bagshaw SM, Bellomo R. Renal blood flow, fractional excretion of sodium and acute kidney injury: time for a new paradigm? *Curr Opin Crit Care.* 2012; 18: 585-592.
- Joannidis M, Druml W, Forni LG, *et al.* Critical Care Nephrology Working Group of the European Society of Intensive Care Medicine: Prevention of acute kidney injury and protection of renal function in the intensive care unit. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 392-411.
- Poukkanen M, Wilkman E, Vaara T S, *et al.* Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Critical Care.* 2013; 17: R295.
- Shangar SS, Brater DC. Loop diuretics: from Na-K 2Cl transporter to clinical use. *Am J Physiol.* 2003; 284: 11-21.
- Sward K, Valsson F, Sellgren J, *et al.* Differential effects of human atrial natriuretic peptide and furosemide on glomerular filtration rate and renal oxygen consumption in humans. *Intens Care Med.* 2005; 31(1): 79-85.
- Lant A. Diuretics. *Clinical pharmacology and therapeutic use.* *Drugs* 1985; 29(1): 57-8.
- Dobrowolski L, Sadowski J. Furosemide-induced renal medullary hypoperfusion in the rat: role of tissue tonicity, prostaglandins and angiotensin II. *J Physiol.* 2005; 89: 630-9.
- Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, *et al.* Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care.* 2013; 17(5): R207.
- Malbrain MLNG, Huygh J, Peeters Y, *et al.* Hemodynamic monitoring in the critically ill: an overview of current cardiac output monitoring methods. *F1000Res.* 2016; 5: 1-9.
- Pillinger NL, Kam PCA. Endothelial glycocalyx Endothelial glycocalyx: basic science and clinical implications. *Anaesth Intensive Care.* 2017; 45(3): 295-307.
- Singbartl K, Joannidis M. Short-term Effects of Acute Kidney Injury. *Critical Care Clinics.* 2015; 31(4): 751-762.
- Grams ME, Rabb H. The distant organ effects of acute kidney injury. *Kidn Int.* 2012; 81(10): 942-948.
- Wu V-C, Wu P-C, Wu C-H, *et al.* The impact of acute kidney injury on the long term risk of stroke. *Journal of the American Heart Association.* 2014; 3(4): e000933.
- Guerra C, Linde-Zwirble WT, Wunsch H. Risk factors for dementia after critical illness in elderly Medicare beneficiaries. *Critical Care.* 2012; 16(6): 1-12.
- Ronco C, Haapio M, House AA, Anavekar N, Bellomo R. Cardioresenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52(19): 1527-1539.
- Liano F, Junco E, Pascual J, *et al.* The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney International Supplements.* 1998; 66: S16-24.
- Hansen MK, Gammelager H, Jacobsen CJ, *et al.* Acute Kidney Injury and Long-term Risk of Cardiovascular Events After Cardiac Surgery: A Population-Based Cohort Study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* 2015; 29(3): 617-625.
- Basu RK, Wheeler DS. Kidney-lung cross-talk and acute kidney injury. *Pediatric Nephrology.* 2013; 28(12): 2239-2248.
- Faubel S, Edelstein CL. Mechanisms and mediators of lung injury after acute kidney injury. *Nature reviews Nephrology.* 2016; 12(1): 48-60.
- Lane K, Dixon JJ, MacPhee IA, *et al.* Renohepatic crosstalk: does acute kidney injury cause liver dysfunction? *Nephrol Dial Transpl.* 2013; 28(7): 1634-1647.
- Chertow GM, Christiansen CL, Cleary PD, *et al.* Prognostic stratification in critically ill patients with acute renal failure requiring dialysis. *Arch Intern Med.* 1995; 155(14): 1505-1511.
- Vilay AM, Churchwell MD, Mueller BA. Clinical review: drug metabolism and nonrenal clearance in acute kidney injury. *Critical Care.* 2008; 12(6): 235.

44. Sun J, Shannon M, Ando Y, *et al.* Serum metabolomic profiles from patients with acute kidney injury: A pilot study. *Journal of Chromatography B*. 2012; 893-894: 107-113.
45. Anders H-J, Andersen K, Stecher B. The intestinal microbiota, a leaky gut, and abnormal immunity in kidney disease. *Kidn Int*. 2013; 83(6): 1010-1016.
46. Felizardo RJ, Castoldi A, Andrade-Oliveira V, *et al.* Camara NO. The microbiota and chronic kidney diseases: a double-edged sword. *Clinical & Translational Immunology*. 2016;5(6): e86.
47. Ramezani A, Massy ZA, Meijers B, *et al.* Role of the Gut Microbiome in Uremia: A Potential Therapeutic Target. *Am J Kidn Dis*. 2016; 67(3): 483-498.
48. Ribeiro do Nascimento, Balbi LA, Ponce D, *et al.* Early initiation of dialysis: mortality and renal function recovery in acute kidney injury patient. *J Bras Nefrol*. 2012; 34(4): 337-42.
49. Bagshaw MS, Uchino S, Bellomo R, *et al.* Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury. *J Crit Care*. 2009; 24(1): 129-40.
50. Seabra FV, Balk ME, Liangos O, *et al.* Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis *Am J Kidney Dis*. 2008; 52(2): 272-84.
51. Lui D K, Himmelfarb J, Paganini E, *et al.* Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1(5): 915-9.
52. Demirkilic U, Kuralay E, Yenicesu M, *et al.* Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. *J Card Surg*. 2004; 19(1): 17-20.
53. Elahi MM, Lim YM, Jobin NJ, *et al.* Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2004; 26(5): 1027-31
54. Ahmed RA, Obilana A, Lappin D. Renal Replacement Therapy in the Critical Care Setting. *Critical Care Research and Practice*. 2019; (7): 1-11
55. Sosa Medellín AM, Luviano García AJ. Terapia de reemplazo renal continua. Conceptos, indicaciones y aspectos básicos de su programación. *Med Int Mex*. 2018; 34(2): 288-298.
56. Chávez Iñiguez JS, Cerda J. Principios y modalidades en terapia de reemplazo renal continua. *Gac Med Mex*. 2018; supl1: 31-39.
57. Villa G, Neri M, Bellomo R, *et al.* Nomenclature for renal replacement therapy and blood purification techniques in critically ill patients: practical application. *Critical Care*. 2016; 20: 283.
58. Mendu ML, May MF, Kaze AD, *et al.* Non-tunneled versus tunneled dialysis catheters for acute kidney injury requiring renal replacement therapy: a prospective cohort study. *BMC Nephrol*. 2017; 18(1): 351.
59. Al Rifai A, Sukul N, Wonnacott R, *et al.* Safety of arteriovenous fistulae and grafts for continuous renal replacement therapy: the Michigan experience. *Hemodial Int*. 2018; 22(1): 50-55.
60. McHugh GJ, Wild DJ, Havill JH. Polyurethane central venous catheters, hydrochloric acid and 70% ethanol: a safety evaluation. *Anaesth Intensive Care*. 1997; 25(4): 350-353.
61. Morgan D, Ho K, Murray C, *et al.* A randomized trial of catheters of different lengths to achieve right atrium versus superior vena cava placement for continuous renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis*. 2012; 60(2): 272-279.
62. Parienti JJ, Megarbane B, Fischer MO, *et al.* Catheter dysfunction and dialysis performance according to vascular access among 736 critically ill adults requiring renal replacement therapy: a randomized controlled study. *Crit Care Med*. 2010; 38(4): 1118-1125.
63. Péres PW. Positioning central venous catheters A prospective survey. *Anaesth Intensive Care*. 1990; 18(4): 536-539.
64. Czepizak CA, O'Callaghan JM, Venus B. Evaluation of formulas for optimal positioning of central venous catheters. *Chest*. 1995; 107(6): 1662-1664.
65. Saugel B, Scheeren TWL, Teboul J-L. Ultrasound-guided central venous catheter placement: a structured review and recommendations for clinical practice. *Crit Care*. 2017; 21(1): 225.
66. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Pribble CG. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: a meta-analysis of the literature. *Crit Care Med*. 1996; 24(12): 2053-2058.
67. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med*. 2003; 348(12): 1123-1133.
68. Kashani K, Rosner MH, Haase M, *et al.* Quality improvement goals for acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2019; 14(6): 941.
69. Rewa OG, Tolwani A, Mottes T, *et al.* Quality of care and safety measures of acute renal replacement therapy: workgroup statements from the 22nd acute disease quality initiative (ADQI) consensus conference. *J Crit Care*. 2019; 54: 52-57.
70. Boyle M, Baldwin I. Understanding the continuous renal replacement therapy circuit for acute renal failure support: a quality issue in the intensive care unit. *AACN Adv Crit Care*. 2010; 21(4): 367-375.
71. Michel T, Ksouri H, Schneider AG. Continuous renal replacement therapy: understanding circuit hemodynamics to improve therapy adequacy. *Curr Opin Crit Care*. 2018; 24(6): 455-462.
72. Sakai K. Dialysis membranes for blood purification. *Front Med Biol Eng*. 2000; 10(2): 117-129.
73. Ricci Z, Romagnoli S, Ronco C. Renal replacement therapy. *F1000Research*. 2016; 5: 103
74. Ronco C, Clark WR. Haemodialysis membranes. *Nat Rev Nephrol* 2018; 14(6): 394-410.
75. Kokubo K, Kurihara Y, Kobayashi K, *et al.* Evaluation of the biocompatibility of dialysis membranes. *Blood Purif*. 2015; 40(4): 293-297
76. Del Granado CR, Clark RW. Continuous renal replacement therapy principles. *Seminars in Dialysis*. 2021; 00: 1-8.
77. Lee K, Jeong JH, Mun CH, *et al.* Convection-enhanced high-flux hemodialysis. *Artif Organs*. 2007; 31(8): 653-658.
78. Ronco C, Bellomo R, Kellum AJ, Ricci Z. The concept of renal replacement therapy dose and efficiency. *Critical Care Nephrology- Third edition*. Elsevier. 2017; pp. 879-883.
79. Neri M, Villa G, Garzotto F, *et al.* Nomenclature for renal replacement therapy in acute kidney injury: basic principles. *Crit Care*. 2016; 20(1): 318.
80. Ricci Z, Ronco C. Dose adequacy and assessment. En: Kellum JA, Bellomo R, Ronco C, editores. *Continuous renal replacement therapy*. Pittsburgh: Oxford; 2016. pp. 67-74
81. Mehta RL. Continuous renal replacement therapy in the critically ill patient. *Kidn Int*. 2005; 67(2): 781-95.
82. Claude Del Granado R, Macedo E, *et al.* Effluent volume in continuous renal replacement therapy overestimates the delivered dose of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 467-75.
83. Ying WA, Bellomo R. Renal replacement therapy in the ICU: intermittent hemodialysis, sustained low-efficiency dialysis or continuous renal replacement therapy? *Curr Opin Crit Care*. 2018; 24: 437-442.
84. Gainza FJ. Manual de técnicas continuas de reemplazo renal. Madrid España. Ergon. 2005.
85. Ronco C, Bellomo R, Homel P, *et al.* Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet*. 2000; 356(9223): 26-30.
86. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, *et al.* Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med*. 2002; 30(10): 2205-2
87. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, *et al.* Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival

- in patients with acute renal failure. *Kidney Int.* 2006; 70(7): 1312-1317.
88. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, Lai R, Oster RA, Wille KM, *et al.* Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(6):1233-1238.
 89. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, *et al.* Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2008; 359(1): 7-20.
 90. Bellomo R, Cass A, Cole L, Finfer S, Gallagher M, Lo S, *et al.* Intensity of continuous renal replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009; 361(17): 1627-1638.
 91. Zhang P, Yang Y, Lv R, Zhang Y, Xie W, Chen J. Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single-center randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(3): 967-973
 92. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, Bagshaw SM, Grand H, Canivet JL, *et al.* High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med.* 2013; 39(9): 1535-1546.
 93. Combes A, Bréchet N, Amour J, Cozic N, Lebreton G, Guidon C, *et al.* Early high-volume hemofiltration versus standard care for post-cardiac surgery shock. The HEROICS study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192(10): 1179-1190.
 94. Park JT, Lee H, Kee YK, Park S, Oh HJ, Han SH, *et al.* High dose versus conventional dose continuous venovenous hemodiafiltration and patient and kidney survival and cytokine removal in sepsis-associated acute kidney injury: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2016; 68(4): 599-608.
 95. Bagshaw SM, Wald R, Neill KJ, Bellomo R, da Costa BR, Dreyfuss D, *et al.* Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury. *N Engl J Med.* 2020; 383(3): 240-251.
 96. Bagshaw SM, Chakravarthi MR, Ricci Z, Tolwani A, Neri M, De Rosa S, *et al.* Precision continuous renal replacement therapy and solute control. *Blood Purif.* 2016; 42(3): 238-247.
 97. Neyra AJ, Tolwani A. CRRT prescription and delivery of dose. *Seminars in Dialysis.* 2021; 00: 1-8.
 98. Mathew J, Sankar P, Varacallo M. Physiology, Blood plasma. StatPearls (INTERNET) Last Update April 24, 2023. DOI: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK531504/#:~:text=Plasma%20contains%2091%25%20to%2092,pressure%20at%20about%2025%20mmHg>
 99. Rizo Topete L, Juncos AL. Anticoagulación en terapia de reemplazo renal continua. *Gaceta Médica de México.* 2018; suppl1: 61-71.
 100. Oudemans-van SH, Kellum JA, Bellomo R. Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy heparin or citrate? *Crit Care.* 2011; 15: 202.
 101. Lanckohr C, Hahnenkamp K, Boschin M. Continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation: do we really know the details? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2013; 26: 428-37.
 102. Ahmad S, Yeo KT, Jensen WM, *et al.* Citrate anticoagulation during in vivo simulation of slow hemofiltration. *Blood Purif.* 1990; 8(4): 177-182.
 103. Garcés EO, Victorino JA, Thomé FS, *et al.* Enoxaparin versus unfractionated heparin as anticoagulant for continuous venovenous hemodialysis: a randomized open-label trial. *Ren Fail.* 2010; 32: 320-7.
 104. Biancofore G, Esposito M, Bindi L, *et al.* regional filter heparinization for continuous venovenous hemofiltration in liver transplant recipients. *Minerva Anesthesiol.* 2003; 69(527-534): 534-528.
 105. Gainza FJ, Quintanilla N, Pijoan J, *et al.* Role of prostacyclin (epoprostenol) as anticoagulant in continuous renal replacement therapies: efficacy, security and cost analysis. *J Nephrol.* 2006; 19: 648-55.
 106. Hwang SD, Hyun YK, Moon SJ, *et al.* Nafamostat mesilate for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Int J Artif Organs.* 2013; 36: 208-16.
 107. Legrand M, Tolwani A. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy. *Semin Dial.* 2021; 00:1-7.