



## REVISIÓN

# Hemofiltración de alto volumen en *shock* séptico

C.M. Romero<sup>a,b,\*</sup>, P. Downey<sup>c,d</sup> y G. Hernández<sup>e,f</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Medicina, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago, Chile

<sup>b</sup>Unidad de Cuidados Intensivos, Unidad de Pacientes Críticos, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

<sup>c</sup>Departamento de Nefrología, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

<sup>d</sup>Unidad de Procedimientos Nefrológicos, Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

<sup>e</sup>Departamento de Medicina Intensiva, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

<sup>f</sup>Programa de Postítulo en Medicina Intensiva del Adulto, Hospital Clínico de la Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile

Recibido el 21 de mayo de 2009; aceptado el 8 de octubre de 2009

Disponible en Internet el 11 de febrero de 2010

### PALABRAS CLAVE

Hemofiltración;  
Hemofiltración de alto volumen;  
*Shock* séptico;  
Sepsis;  
Insuficiencia renal aguda

### KEYWORDS

Hemofiltration;  
High-volume hemofiltration;  
Shock septic;  
Sepsis;  
Kidney failure acute

### Resumen

La sepsis grave y el *shock* séptico son entidades catastróficas asociadas a una elevada morbimortalidad. La liberación desproporcionada de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios, ocasionada por el insulto séptico, es la promotora de la disfunción orgánica múltiple. Las técnicas convencionales de hemodiálisis, hemofiltración o una combinación de ambas pueden ser una buena opción para suplir el deterioro de la función renal en pacientes críticos mediante la eliminación de compuestos nitrogenados (moléculas pequeñas). Sin embargo, esta *dosis renal* resulta insuficiente para la depuración de mediadores inflamatorios (moléculas medianas) y, por tanto, de escaso aporte en la estabilización cardiovascular de pacientes con *shock* séptico. En este escenario, una mayor dosis de ultrafiltración (> 50 ml/kg/h) o *dosis séptica* podría ser necesaria. En este artículo de revisión se analiza la fundamentación fisiopatológica y clínica para el empleo de la hemofiltración de alto volumen en pacientes con *shock* séptico.

© 2009 Elsevier España, S.L. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

### High volume hemofiltration in septic shock

### Abstract

Severe sepsis and septic shock are conditions associated with high morbidity and mortality. The disproportionate release of pro-inflammatory and anti-inflammatory mediators caused by the septic insult is the promoter of multiple organ dysfunction. Conventional hemodialysis, hemofiltration or a combination of both can be a good option to replace the deteriorating renal function in critically ill patients by the removal of nitrogen compounds (small molecules). However, this “renal dose” is insufficient for the removal of

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: caromero@redclinicauchile.cl (C.M. Romero).

inflammatory mediators (medium molecules), and therefore contributes little to the cardiovascular stabilization of patients with septic shock. In this setting, a higher dose of ultrafiltration ( $> 50$  ml/kg/h) or “septic dose” may be needed. In this review article, we have analyzed the clinical and pathophysiological rationale for the use of high volume hemofiltration in patients with septic shock.

© 2009 Elsevier España, S.L. and SEMICYUC. All rights reserved.

«Salvo en pocas ocasiones, el paciente parece morir a causa de la respuesta del organismo a la infección, más que de ella».

Sir William Osler (1849–1919)

## Introducción

La sepsis grave y el *shock* séptico son sin lugar a dudas entidades catastróficas y un verdadero problema de salud pública. En Estados Unidos anualmente cerca de 750.000 personas experimentan una sepsis grave, con una mortalidad asociada del 28%, es decir, aproximadamente 200.000 personas fallecen cada año a consecuencia de esta enfermedad<sup>1</sup>. En Europa se ha incrementado la incidencia de *shock* séptico en los últimos años y ha alcanzado una frecuencia global de 8,2 por 100 admisiones y una mortalidad hospitalaria del 61%<sup>2</sup>. En Latinoamérica los resultados de estudios epidemiológicos tampoco han sido alentadores. Silva et al<sup>3</sup> documentaron en Brasil una incidencia de sepsis grave y *shock* séptico de 36 y 30 por 1.000 pacientes por día, respectivamente. En Chile, Dougnac et al<sup>4</sup> reportaron una prevalencia de sepsis grave y *shock* séptico del 40 y el 15%, respectivamente, con una mortalidad asociada del 27%. El tratamiento oportuno e integral de los pacientes con sepsis grave a través de su reconocimiento precoz y una reanimación intensiva guiada por metas claras han logrado una mejoría significativa en sus posibilidades de supervivencia<sup>5–7</sup>.

La fisiopatología de la sepsis es compleja. Los productos bacterianos son capaces de generar una respuesta inmunológica celular y humoral con circulación y replicación de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios causantes finales del desarrollo de la disfunción orgánica múltiple (MODS)<sup>8,9</sup>. La evidencia indica que no existe un mediador único que sea decisivo para el desarrollo de la MODS en la sepsis. Lo más probable es que el daño a los diferentes órganos y sistemas se desencadene debido a la interacción de múltiples vías y mediadores inflamatorios<sup>10–12</sup>. En este escenario, la insuficiencia renal aguda (IRA) afecta a entre el 16 y el 20% de los pacientes<sup>13,14</sup>, y requiere tratamiento de reemplazo renal para dos tercios de los casos, como lo han mostrado algunos estudios epidemiológicos<sup>14</sup>. Adicionalmente, la mitad de los enfermos con *shock* séptico desarrolla disfunción renal aguda durante su evolución<sup>15</sup>, lo que incrementa las posibilidades de un mal desenlace<sup>16</sup>.

En el año 2000, la primera conferencia de consenso de la Acute Dialysis Quality Initiative realizada en Nueva York (disponible en: [www.adqi.net](http://www.adqi.net)) estandarizó las definiciones de las diferentes técnicas de reemplazo renal aplicadas en los pacientes críticos con IRA. En aquella ocasión, la hemofiltración de alto volumen (HFAV) se definió por una dosis de ultrafiltración mayor a 35 ml/kg/h. En el año 2001,

durante el International Symposium on Critical Care Nephrology realizado en Melbourne, se redefinió y se estratificó la hemofiltración en los pacientes con sepsis<sup>17</sup>. Este grupo de expertos estableció que dosis de ultrafiltración entre 35 y 50 ml/kg/h se considerarían como hemofiltración de bajo volumen, e indicaron denominarla *renal-ICU-dose-HF* o dosis renal. En tanto que HFAV se definió como aquella en la que se aplica una dosis de ultrafiltración mayor a 50 ml/kg/h, e indicaron denominarla *sepsis-ICU-dose-HF* o dosis séptica. Recientemente, una nueva conferencia de consenso clasificó la HFAV en continua e intermitente. La HFAV continua consiste en la administración de una dosis de ultrafiltración de 50 a 70 ml/kg/h durante las 24 h del día, mientras que la HFAV intermitente o en pulsos consiste en la aplicación de una dosis de 100 a 120 ml/kg/h durante 4 a 8 h al día<sup>18</sup>.

La HFAV ha surgido como una herramienta complementaria en la estabilización hemodinámica de pacientes con *shock* séptico e IRA, y algunos estudios incluso han indicado un impacto benéfico en términos de supervivencia<sup>19–23</sup>.

La hemofiltración, y en particular la HFAV, tiene la capacidad de remover la mayoría de los mediadores involucrados en la cascada inflamatoria de la sepsis: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, factor activador de plaquetas, factores del complemento, entre otros<sup>24–33</sup>. La eliminación de mediadores por la HFAV se lleva a cabo por *convección*, por tanto, es proporcional a la dosis de ultrafiltración y al coeficiente de tamizado de los solutos, y en parte también por *adsorción*. Tanto la membrana como las características de los solutos son los que determinarán finalmente el grado de eliminación por ultrafiltración y adsorción<sup>34,35</sup>. Algunas membranas, como las de poliácridonitrilo (AN69), poseen una elevada capacidad de adsorción<sup>36</sup> comparadas con las de polisulfona. Aun así, bajo condiciones habituales, el principal mecanismo de extracción de mediadores por la HFAV es la convección.

Las membranas convencionales tienen usualmente poros de aproximadamente 5 nm, equivalente a una permeabilidad in vitro de 30 a 70 kDa, lo que permite la eliminación de moléculas de hasta 30 kDa. El empleo de las membranas especiales con poros de mayor tamaño ( $\sim 10$  nm) puede facilitar la eliminación de algunos mediadores de mayor peso molecular (45–60 kDa). Morgera et al reportaron que el empleo de las membranas de alta permeabilidad incrementa significativamente la eliminación de IL-1ra e IL-6<sup>37,38</sup>. Adicionalmente, el mismo grupo de investigadores ha encontrado que la función linfocitaria y monocitaria mejora con el uso de esta técnica<sup>39,40</sup>. Sin embargo, debido a la elevada permeabilidad de estas membranas, el procedimiento genera una pérdida significativa de albúmina y otras proteínas así como fármacos, hormonas y nutrientes, cuyas consecuencias clínicas son hasta ahora desconocidas. Se requerirá de un mayor estudio sobre la seguridad de este tipo de membranas antes de fomentar su empleo clínico.

En este artículo de revisión analizaremos la fundamentación fisiopatológica para el empleo de la HFAV, las hipótesis planteadas para la eliminación de mediadores inflamatorios y su consiguiente efecto inmunomodulador y los estudios experimentales y clínicos en pacientes con *shock* séptico. Nosotros no discutiremos sobre el rol de otras técnicas depurativas en el tratamiento de la sepsis, para lo que indicamos a los lectores remitirse a trabajos específicos recientemente publicados<sup>41-43</sup>.

## Racionalidad para el empleo de la hemofiltración de alto volumen

La fundamentación científica para la aplicación de la HFAV como un tratamiento adjunto en pacientes con *shock* séptico se sustenta en 3 hipótesis mecanísticas: 1) la hipótesis de la concentración máxima de mediadores (*hipótesis de Ronco y Bellomo*)<sup>44</sup>: sostiene que la HFAV sería capaz de remover desde el torrente sanguíneo la excesiva concentración de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios libres circulantes, lo que restablece el equilibrio y evita de esta manera que se dañen los órganos diana; 2) la hipótesis del umbral de inmunomodulación (*hipótesis de Honoré*)<sup>45</sup>: es más dinámica y considera que la eliminación de sustancias inflamatorias desde la sangre por la HFAV ocasiona una caída del nivel de mediadores y promediadores en el intersticio y los tejidos hasta alcanzar un *punto umbral* que interrumpe el flujo de la cascada inflamatoria, y 3) la hipótesis de la entrega de mediadores (*hipótesis de Alexander*)<sup>46</sup>: propone que la infusión de altas cantidades de fluidos de sustitución durante la HFAV incrementa el flujo linfático de 20 a 40 veces y favorece la circulación de mediadores inflamatorios desde el espacio intersticial hasta el torrente sanguíneo y, de esta manera, facilita su eliminación por el hemofiltro. Este lavado intersticial podría explicar la ausencia de reducción en los niveles plasmáticos de citocinas encontrados en algunos trabajos a pesar de haber documentado eliminación de citocinas en el ultrafiltrado o una mejoría hemodinámica significativa<sup>47,48</sup>. Probablemente una combinación de todos estos mecanismos comentados sea la causante de los efectos benéficos observados con la HFAV en los pacientes con *shock* séptico.

Varios estudios experimentales y clínicos se han llevado a cabo con la finalidad de bloquear o remover en forma específica componentes bacterianos o citocinas producidas durante la fase inicial de la respuesta inflamatoria. A pesar de los resultados alentadores de estudios *in vitro* y en animales, ensayos clínicos de mayor envergadura no han sido capaces de comprobar los supuestos beneficios de este tipo de intervenciones<sup>49,50</sup>. Un desequilibrio entre los mecanismos proinflamatorios y antiinflamatorios<sup>8</sup> ocasiona los efectos deletéreos asociados al insulto séptico. Durante el transcurso de la sepsis grave, los enfermos experimentan múltiples incrementos o reducciones en las concentraciones de los diferentes mediadores de la inflamación, tanto en la sangre como en los tejidos. Así, ninguna intervención dirigida a bloquear un solo mediador o aplicada en un solo momento de la evolución de la enfermedad será capaz de controlar realmente este complejo problema. La eliminación no específica de mediadores de la inflamación, proinflamatorios y antiinflamatorios, sin eliminar completamente sus

efectos podría ser el abordaje más lógico para esta enfermedad<sup>51</sup>. De esta manera, una de las mayores debilidades y críticas a la HFAV (su falta de especificidad) podría convertirse en su mayor fortaleza. En otras palabras, la HFAV no actuaría solamente como una técnica de depuración sanguínea, sino también como un tratamiento inmunomodular en la sepsis<sup>52</sup>.

## Estudios de experimentación animal

Diversos estudios de experimentación animal han documentado resultados favorables con la aplicación de HFAV en modelos de *shock* séptico. Los estudios iniciales partieron a comienzos de la década de los 90 con los trabajos pioneros de Grootendorst et al<sup>53-56</sup>. En un estudio clásico los investigadores evaluaron los efectos de la HFAV sobre parámetros hemodinámicos en un modelo porcino de *shock* séptico. Luego de la administración de endotoxina, los cerdos experimentaron un *shock* séptico hipodinámico caracterizado por hipotensión, bajo gasto cardíaco y caída de la fracción de eyección del ventrículo derecho. Los animales que recibieron 6l/h de solución de reposición, pero no los animales control, mostraron una mejoría significativa en la fracción de eyección del ventrículo derecho con incremento del gasto cardíaco. Los autores atribuyeron la mejoría hemodinámica a la eliminación de mediadores vasoactivos causantes de la depresión miocárdica<sup>53</sup>. Posteriormente, los mismos autores complementaron sus datos e infundieron 2l del ultrafiltrado obtenido de cerdos con *shock* endotóxico a un grupo de cerdos sanos. Luego de la infusión, los animales desarrollaron rápidamente características hemodinámicas de un *shock* séptico. En cambio, el grupo de cerdos control que recibió el ultrafiltrado de animales sanos mostró un incremento significativo en la presión arterial media<sup>55</sup>. Este experimento puso en evidencia la presencia de mediadores vasoactivos en el ultrafiltrado de los cerdos con *shock* endotóxico, e indicó que los efectos benéficos de la HFAV estuvieron posiblemente asociados a la eliminación convectiva de estos mediadores inflamatorios. Otros estudios han corroborado estos resultados demostrando, además, una mejoría de las disfunciones orgánicas y estableciendo una correlación entre la dosis de ultrafiltración y la supervivencia de los animales estudiados<sup>57-63</sup>.

Rogiers et al<sup>64</sup> desarrollaron un modelo experimental de *shock* endotóxico en perros; durante el experimento los investigadores esperaron algunas horas antes de la aplicación de la HFAV. Este retardo permitió que los animales desarrollaran inestabilidad hemodinámica y evidencia de disfunciones orgánicas. Los autores observaron que los animales que recibieron HFAV mostraron una mejoría significativa en sus parámetros hemodinámicos y una caída en los niveles de lactato plasmático.

Bellomo et al<sup>65</sup>, en un modelo canino de endotoxemia, encontraron que la aplicación de HFAV (80 ml/kg/h) fue capaz de atenuar significativamente la hipotensión desencadenada por la administración de la endotoxina y reducir las concentraciones plasmáticas de endotelina-1.

Un estudio más reciente, en un modelo porcino de pancreatitis inducida, comparó la HFAV (100 ml/kg/h) con la hemofiltración veno-venosa continua (HFVVC) de bajo

volumen<sup>66</sup>. En este estudio se investigó también la influencia de los cambios frecuentes de filtro sobre los niveles plasmáticos del TNF- $\alpha$ , la función de polimorfonucleares y monocitos así como la supervivencia de los animales. La estrategia del cambio de filtro buscó evaluar el impacto de la adsorción de citocinas por la membrana biocompatible. En este experimento se trató de simular las condiciones clínicas de la sepsis en humanos, así, la intervención se inició una vez que los animales habían desarrollado las alteraciones hemodinámicas propias del *shock* séptico hiperdinámico. La HFAV fue significativamente superior a la HFVVC en revertir la inmunoparálisis inducida por la sepsis, y mejoró la supervivencia de los animales. La dosis de ultrafiltración aplicada tuvo mayor efecto sobre las variables evaluadas que los cambios frecuentes de filtro, lo que apoya la predominancia de la eliminación convectiva de mediadores sobre la adsorción.

Honoré et al<sup>52</sup> recopilaron 12 estudios experimentales publicados entre 1990 y 2001 y encontraron que la dosis de HFAV promedio aplicada a los animales fue de 100 ml/kg/h. En estos modelos se pudo apreciar una mejoría significativa en los objetivos medidos; sin embargo, en ninguno de ellos el tiempo de espera antes de la aplicación de la HFAV fue mayor a 12 h, lo que difiere claramente del escenario clínico. En suma, los resultados de los estudios de experimentación animal indican un efecto benéfico de la HFAV con altas dosis de ultrafiltrado cuando se aplica precozmente.

## Estudios clínicos

La evidencia clínica sobre los beneficios de mayores dosis de ultrafiltración en enfermos críticos partió con el reporte de Ronco et al<sup>67</sup>. Ellos aleatorizaron a 425 pacientes críticos con IRA en 3 grupos según la dosis de ultrafiltración administrada: grupo 1 (20 ml/kg/h), grupo 2 (35 ml/kg/h) y grupo 3 (45 ml/kg/h). El grupo 1 tuvo menor supervivencia que los grupos 2 y 3 (el 41 versus el 57%;  $p = 0,007$ ). En la población global del estudio no se apreció una diferencia significativa en términos de supervivencia entre enfermos asignados a los grupos 2 y 3 (el 57 versus el 58%). Sin embargo, en un análisis post hoc del subgrupo de enfermos con sepsis grave e IRA se pudo apreciar una relación directa entre la dosis de ultrafiltración y las posibilidades de supervivencia, incluso entre los grupos 2 y 3 (el 47 versus el 18%).

Posteriormente, en un estudio retrospectivo monocéntrico<sup>22</sup>, el mismo grupo de investigadores evaluó el impacto de la hemofiltración isovolémica precoz (45 ml/kg/h) en 40 pacientes con *shock* séptico y lesión renal aguda, y lo compararon con un grupo histórico de 40 pacientes con similares características, pero que habían recibido HFVVC (20 ml/kg/h). Los grupos fueron similares en cuanto a sus características demográficas basales y la gravedad de la enfermedad. Los pacientes que recibieron hemofiltración isovolémica precoz presentaron una mejoría significativa en el intercambio gaseoso y en su estabilidad hemodinámica así como una reducción significativa de las dosis de noradrenalina (NA). Adicionalmente, el grupo que recibió hemofiltración isovolémica precoz requirió menos días de ventilación mecánica ( $11 \pm 3$  versus  $20 \pm 5$ ;  $p < 0,001$ ), permaneció menos tiempo en la UCI ( $9 \pm 5$  versus  $16 \pm 4$  días;

$p < 0,002$ ) y tuvo una mayor supervivencia a los 28 días (el 55 versus el 27,5%;  $p < 0,05$ ).

Por otra parte, estudios en pacientes sépticos que han empleado bajas dosis de HFVVC (25–27 ml/kg/h) no han conseguido mejorar las disfunciones orgánicas<sup>68,69</sup>. En conjunto, estos resultados indican que en enfermos críticos con IRA una dosis de 35 ml/kg/h (*dosis renal*) puede ser adecuada para su recuperación, en tanto que para pacientes con sepsis grave e IRA es probable que se requiera la aplicación de una dosis mayor de ultrafiltración (*dosis séptica*) para mejorar su supervivencia.

Oudemans-Van Straaten et al<sup>70</sup> estudiaron la mortalidad esperada versus la mortalidad observada en una cohorte de 306 pacientes críticos con IRA tratados con una dosis de ultrafiltración promedio de 3,8 l/h. Los autores encontraron que la mortalidad observada fue significativamente menor a la esperada por SAPS II (el 47 versus el 67%;  $p < 0,05$ ).

En otro estudio de 11 pacientes con *shock* séptico y MODS<sup>71</sup>, los pacientes se aleatorizaron en forma cruzada a un período de 8 h de ultrafiltración de 80 ml/kg/h y 13 ml/kg/h. La HFAV produjo una caída significativamente mayor en los requerimientos de NA y una mayor reducción en los niveles plasmáticos de C3a y C5a.

Joannes-Boyau et al<sup>20</sup> observaron una importante mejoría de los parámetros hemodinámicos y una reducción significativa de las dosis de NA en una serie de 24 pacientes con *shock* séptico tratados con HFAV (40–60 ml/kg/h) durante 96 h. La mortalidad esperada a los 28 días para esta serie era del 70%; sin embargo, la mortalidad observada alcanzó solo el 46%.

En 37 pacientes con pancreatitis aguda grave, Jiang et al<sup>72</sup> encontraron que la HFAV (70 ml/kg/h) aplicada dentro de 48 h de iniciado el dolor abdominal se asoció a una mejoría hemodinámica significativa y a una mayor supervivencia a los 14 días en comparación con la HFVVC (18 ml/kg/h).

Más recientemente, en un estudio aleatorizado de 20 pacientes con *shock* séptico e IRA, Boussekey et al<sup>73</sup> evaluaron los efectos hemodinámicos de la HFAV (65 ml/kg/h) versus la HFVVC (35 ml/kg/h). A las 24 h de tratamiento, los pacientes que recibieron HFAV mostraron una mayor y más rápida reducción en los requerimientos de NA ( $p = 0,004$ ).

Una revisión de 13 estudios clínicos publicados entre 1993 y 2001 encontró que la dosis de ultrafiltración promedio aplicada en humanos fue de 40 ml/kg/h y contrastó con 100 ml/kg/h, que es la dosis promedio aplicada en experimentación animal ( $p = 0,014$ )<sup>52</sup>. Los estudios de experimentación que han empleado dosis de ultrafiltración superior o igual a 100 ml/kg/h son los que han obtenido los mejores resultados. Estudios en humanos han demostrado que se pueden emplear dosis de ultrafiltración similares a los protocolos experimentales en forma segura. En este contexto, resulta relevante que futuros trabajos de investigación clínica se enfoquen en la evaluación de mayores dosis de ultrafiltración (70–100 ml/kg/h) para poder establecer su verdadero impacto sobre el desenlace de pacientes con *shock* séptico.

## Hemofiltración de alto volumen en pulsos o intermitente

Debido a que la HFAV de larga duración genera altos costos operacionales, a la necesidad de asegurar un elevado flujo

sanguíneo para evitar coagulación del filtro y a un mayor riesgo de alteraciones en el equilibrio de fluidos, ha surgido una variante de la técnica denominada HFAV en pulsos o HFAV intermitente. Esta nueva modalidad tiene por finalidad hacer más práctico, seguro y menos costoso al procedimiento.

Honoré et al<sup>19</sup> fueron los primeros en estudiar el efecto de un pulso de HFAV (9 l/h) en pacientes con *shock* séptico hipodinámico como una intervención de rescate hemodinámico. En una serie de 20 pacientes con *shock* séptico catastrófico los investigadores aplicaron una sesión de 35 l de ultrafiltración durante 4 h, luego de este período se continuó con HFVVC convencional (24 l/día) por 4 días. Once de los 20 pacientes cumplieron los 4 criterios de respuesta a la HFAV propuestos por los autores: incremento del índice cardíaco y saturación venosa mixta de oxígeno, elevación del pH arterial sobre 7,3 y reducción del 50% o más en la dosis de adrenalina. Nueve de los 11 pacientes que cumplieron los criterios de respuesta sobrevivieron a los 28 días, en tanto que los pacientes que no respondieron a la HFAV tuvieron el 100% de mortalidad. Aparte de la respuesta a la HFAV, solo la latencia desde el ingreso hasta el inicio de la HFAV y el peso corporal estuvieron asociados a mortalidad en el análisis. Los pacientes con mayor peso recibieron una dosis menor de ultrafiltración debido a que en este estudio la dosis de ultrafiltración fue fija. Este trabajo resalta la importancia de aplicar una dosis adecuada de ultrafiltración, ajustada por el peso corporal, y en forma precoz en pacientes con *shock* séptico.

Ratanarat et al<sup>21</sup> estudiaron una serie de 15 pacientes con *shock* séptico e IRA. Los pacientes recibieron a un período de 6 h HFAV (85 ml/kg/h), seguido por un período de 18 h de HFVVC (35 ml/kg/h). Los pulsos de HFAV se programaron diariamente y se suspendieron cuando el médico tratante consideró que el proceso séptico se había controlado o en caso de fallecimiento del enfermo. Los pacientes presentaron una reducción significativa de las dosis de NA durante el pulso de HFAV, y se mantuvo a las 6 y a las 12 h de finalizada la intervención ( $p = 0,001$ ). La mortalidad de la serie fue del 47% y contrastó con la mortalidad esperada por APACHE II y SAPS II del 72 y del 68%, respectivamente. El mismo grupo había encontrado previamente que un pulso de HFAV era capaz de reducir significativamente la actividad proapoptótica inducida por la sepsis sobre los monocitos<sup>74</sup>.

Estos resultados indican que la HFAV en pulsos no solo puede promover estabilidad hemodinámica o reducción de la dosis de vasoactivos, sino que también genera un efecto biológico positivo en pacientes con sepsis grave<sup>75</sup>.

## Hemofiltración de alto volumen en Chile

A comienzos del año 2000 iniciamos en nuestro país la exploración de la factibilidad y la seguridad de la HFAV en pacientes con *shock* séptico grave (dosis de NA  $> 0,3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  durante más de 1 h pese a una adecuada reanimación con fluidos) y disfunción renal aguda<sup>76</sup>. Se analizó a 8 pacientes (una mujer y 7 varones) que recibieron HFAV con una dosis promedio de  $70 \pm 10 \text{ ml}/\text{kg}/\text{h}$  durante un promedio de  $8 \pm 2 \text{ h}$ . Todos los pacientes se trataron en forma estandarizada mediante un algoritmo de reanimación avanzada que consideró la NA como fármaco vasoactivo de elección<sup>77</sup>. Con la HFAV

se evidenció una reducción mayor al 30% en los requerimientos de NA, respuesta que se sostuvo aún después de suspendida la intervención. Los pacientes toleraron bien el procedimiento, sin documentarse episodios de hipotermia o arritmias graves, y en ninguno de los casos fue necesaria la interrupción anticipada de la HFAV. Este trabajo constituyó el primer reporte latinoamericano sobre la implementación y la evaluación de la HFAV como medida de rescate hemodinámico para pacientes con *shock* séptico grave, y nos sirvió como punto de partida para la realización de un estudio prospectivo de mayor envergadura.

Entre noviembre de 2002 y septiembre de 2004, se estudió en forma prospectiva a 20 pacientes consecutivos con *shock* séptico grave hiperdinámico ( $\text{IC} > 3 \text{ l}/\text{min}/\text{m}^2$ ) y acidosis láctica<sup>78</sup>. El objetivo primario de nuestro trabajo fue evaluar el efecto de una sesión de HFAV (100 ml/kg/h) de 12 h de duración sobre los requerimientos de NA y los niveles plasmáticos de lactato arterial. Todos los pacientes se trataron con un algoritmo de reanimación avanzada que contemplaba múltiples intervenciones en forma dinámica, según la evolución de los pacientes. La sesión de HFAV se inició dentro de 6 h de haber alcanzado el umbral de gravedad. Los pacientes se consideraron respondedores si al finalizar el período de 12 h de HFAV, los requerimientos de NA y las cifras de lactato arterial se habían reducido, al menos, en un 30%. De los 20 pacientes estudiados, 11 respondieron a la intervención (55%). En este grupo de enfermos se observó una reducción significativa en los requerimientos de NA, disminución del lactato arterial y frecuencia cardíaca e incremento del pH arterial. A las 72 h post-HFAV solo un paciente requería infusión de NA ( $0,1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ); por el contrario, en el mismo lapso de tiempo, 4 de los 9 pacientes no respondedores a la HFAV habían muerto en *shock* refractario y 3 todavía requerían de NA sobre  $0,15 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . La mortalidad global observada en la serie fue menor a la esperada, según APACHE II (el 40 versus el 63%;  $p < 0,03$ ). La mortalidad observada fue significativamente mayor entre los no respondedores (el 67 versus el 18%;  $p < 0,001$ ). No encontramos ninguna variable que identificara a priori a los pacientes que se podrían beneficiar de una HFAV. Nuestro único predictor de supervivencia para este grupo de pacientes fue la respuesta misma a la HFAV (OR: 9;  $p < 0,05$ ).

Recientemente, Bruhn et al<sup>79</sup> estudiaron la microcirculación sublingual con videomicroscopía de campo oscuro (*side dark field*) en 12 pacientes con *shock* séptico grave que recibieron HFAV. El flujo microcirculatorio sublingual mejoró significativamente durante la HFAV y se mantuvo así aún después de suspendido el procedimiento.

A pesar de que no existe evidencia suficiente para considerar a la HFAV como un tratamiento estándar para los pacientes con *shock* séptico (evidencia nivel V, recomendación grado E)<sup>52</sup>, esta puede servir como puente o medida de rescate precoz para revertir el estado de *shock* cuando todas las medidas convencionales, oportunamente implementadas, han fracasado<sup>80</sup>.

## Consideraciones finales

La sepsis grave y el *shock* séptico son entidades catastróficas asociadas a una elevada morbimortalidad. Su diagnóstico

precoz y tratamiento intensivo en forma protocolizada pueden mejorar el desenlace. Las técnicas convencionales de hemodiálisis, hemofiltración o una combinación de ambas pueden ser una buena opción para suplir el deterioro de la función renal en pacientes críticos mediante la eliminación de compuestos nitrogenados (moléculas pequeñas). Sin embargo, en el contexto del *shock séptico*, la *dosis renal* resulta insuficiente para la depuración de mediadores inflamatorios (moléculas medianas) y, por tanto, de escaso aporte en la estabilización cardiovascular de estos enfermos. La HFAV pareciera ejercer, además, un efecto inmunomodulador positivo en la sepsis, evitando el estado de inmunoparálisis o restaurando la homeostasis inmunitaria. En este escenario, una mayor dosis de ultrafiltración (> 50 ml/kg/h) o *dosis séptica* podría ser necesaria para promover la estabilización hemodinámica, mejorar las disfunciones orgánicas e incrementar la posibilidad de supervivencia de estos pacientes.

Aunque no existe todavía evidencia suficiente para recomendar la HFAV como un tratamiento estándar para los pacientes sépticos, esta intervención puede considerarse en enfermos seleccionados con *shock séptico grave*.

Actualmente se encuentra en marcha el estudio IVOIRE (disponible en: [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ID NCT00241228), que pretende seleccionar a 460 pacientes con *shock séptico* y disfunción renal aguda mediante el empleo de los criterios RIFLE<sup>81</sup>. El objetivo primario del estudio es evaluar en forma aleatorizada el impacto de la HFAV (70 ml/kg/h) versus la HFVC (35 ml/kg/h) sobre la mortalidad a los 28 días. Este gran esfuerzo colaborativo podría responder varias de las preguntas que se encuentran pendientes y aportará nuevas luces al complejo escenario de la sepsis.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United State: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303–10.
2. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, Guidet B. CUB-Réa Network. Current epidemiology of septic shock. The CUB-Réa Network. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:165–72.
3. Silva E, Pedro M de A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, et al. Brazilian sepsis epidemiological study (BASES study). *Crit Care*. 2004;8:251–60.
4. Dougnac A, Mercado M, Cornejo R, Cariaga M, Hernández G, Andresen M, et al. Prevalencia de sepsis grave en las unidades de cuidado intensivo. Primer estudio nacional multicéntrico. *Rev Méd Chile*. 2007;135:620–30.
5. Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, Gaijeski DF, Goyal M, Gunnerson KJ, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: Concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest*. 2006;130:1579–95.
6. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36:296–327.
7. Rivers EP, Ahrens T. Improving outcomes for severe sepsis and septic shock: Tools for early identification of at-risk patients and treatment protocol implementation. *Crit Care Clin*. 2008;24:51–47.
8. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*. 2003;348:138–50.
9. Annane D, Bellissant E, Cavillon JM. Septic shock. *Lancet*. 2005;365:63–78.
10. Nimah M, Brill R. Coagulation dysfunction in sepsis and multiple organ system failure. *Crit Care Clin*. 2003;19:441–58.
11. Pinsky MR. Pathophysiology of sepsis and multiple organ failure: Pro versus anti-inflammatory aspects. *Contrib Nephrol*. 2004;144:31–43.
12. Pinsky MR. Sepsis and multiple organ failure. *Contrib Nephrol*. 2007;156:47–63.
13. Hoste EA, Lameire NH, Vanholder RC, Benoit DD, Decruyenaere JM, Colardyn FA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: Predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:1022–30.
14. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B. EPISEPSIS: A reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*. 2004;30:580–8.
15. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*. 1995;273:117–23.
16. Joannidis M, Metnitz PGH. Epidemiology and natural history of acute renal failure in the ICU. *Crit Care Clin*. 2005;21:239–49.
17. Honoré PM, Jamez J, Wauthier M. Very high volume hemofiltration: A comprehensive review. Proceedings from the International Symposium on Critical Care Nephrology (ISCCN). Melbourne, Australia, Australasian Medical Pub Co, 2001.
18. Honoré PM, Joannes-Boyau O, Kotulak T. Report of the working party on high volume hemofiltration including definitions and classification. Proc 2nd Czech Conference on Critical Care Nephrology, Pardubice, Czech Republic, 2007.
19. Honoré PM, Jamez J, Wauthier M, Lee PA, Dugernier T, Pirenne B, et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med*. 2000;28:3581–7.
20. Joannes-Boyau O, Rapaport S, Bazin R, Fleureau C, Janvier G. Impact of high volume hemofiltration on hemodynamic disturbance and outcome during septic shock. *ASAIO J*. 2004;50:102–9.
21. Ratanarat R, Brendolan A, Piccinni P, Dan M, Salvatori G, Ricci Z. Pulse high-volume haemofiltration for treatment of severe sepsis: Effects on hemodynamics and survival. *Crit Care*. 2005;9:R294–302.
22. Piccinni P, Dan M, Barbacini S, Carraro R, Lieta E, Marafon S, et al. Early isovolemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock. *Intensive Care Med*. 2006;32:80–6.
23. Herrera-Gutiérrez ME, Sellar-Pérez G, Lebrón-Gallardo M, Muñoz-Bono J, Banderas-Bravo E, Córdón-López A. Early hemodynamic improvement is a prognostic marker in patients treated with continuous CVVHDF for acute renal failure. *ASAIO J*. 2006;52:670–6.
24. Coraim FJ, Coraim HP, Ebermann R, Stellwag FM. Acute respiratory failure after cardiac surgery: Clinical experience with the application of continuous arteriovenous hemofiltration. *Crit Care Med*. 1986;14:714–8.
25. Goldfarb S, Golper TA. Proinflammatory cytokines and hemofiltration membranes. *J Am Soc Nephrol*. 1994;5:228–32.
26. Hoffmann JN, Hartl WH, Deppisch R, Faist E, Jochum M, Inthorn D. Hemofiltration in human sepsis. Evidence for elimination of immunomodulatory substances. *Kidney Int*. 1995;48:1563–70.
27. Ronco C, Tetta C, Lupi A, Galloni E, Bettini MC, Sereni L, et al. Removal of platelet-activating factor in experimental continuous arteriovenous hemofiltration. *Crit Care Med*. 1995;23:99–107.

28. Gasche Y, Pascual M, Suter PM, Favre H, Chevrolet JC, Schifferli JA. Complement depletion during hemofiltration with polyacrylonitrile membranes. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11:117-9.
29. Sánchez-Izquierdo Riera JA, Pérez Vela JL, Lozano Quintana MJ, Alted López E, Ortuño de Solo B, Ambros Checa A. Cytokines clearance during venovenous hemofiltration in the trauma patients. *Am J Kidney Dis*. 1997;30:483-8.
30. Kellum JA, Johnson JP, Kramer D, Palevsky P, Brady JJ, Pinsky MR. Diffusive vs convective therapy. Effects on mediators of inflammation in patients with severe systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care Med*. 1998;26:1995-2000.
31. De Vriese AS, Vanholder RC, Pascual M, Lameire NH, Colardyn FA. Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies? *Intensive Care Med*. 1999;25:903-10.
32. García-Fernández N, Lavilla FJ, Rocha E, Purroy A. Haemostatic changes in systemic inflammatory response syndrome during continuous renal replacement therapy. *J Nephrol*. 2000;13:282-9.
33. Mariano F, Tetta C, Guida GE, Triolo G, Camussi G. Hemofiltration reduces the priming activity on neutrophil chemiluminescence in septic patients. *Kidney Int*. 2001;60:1598-605.
34. Bouman CS, Van Olden RW, Stoutenbeek CP. Cytokine filtration and adsorption during pre- and postdilution hemofiltration in four different membranes. *Blood Purif*. 1998;16:261-8.
35. Clark WR, Hamburger RJ, Lysaght MJ. Effect of membrane composition and structure on solute removal and biocompatibility in hemodialysis. *Kidney Int*. 1999;56:2005-15.
36. Kellum JA, Dishart MK. Effect of hemofiltration filter adsorption on circulating IL-6 levels in septic rats. *Crit Care*. 2002;6:429-33.
37. Morgera S, Slowinski T, Melzer C, Sobottke V, Vargas-Hein O, Volk T, et al. Renal replacement therapy with high-cutoff hemofilters: Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *Am J Kidney Dis*. 2004;43:444-53.
38. Morgera S, Haase M, Kuss T, Vargas-Hein O, Zuckermann-Becker H, Melzer C, et al. Pilot study on the effects of high cutoff hemofiltration on the need for norepinephrine in septic patients with acute renal failure. *Crit Care Med*. 2006;34:2099-104.
39. Morgera S, Haase M, Rocktäschel J, Böhrer T, Von Heymann C, Vargas-Hein O, et al. High permeability haemofiltration improves peripheral blood mononuclear cell proliferation in septic patients with acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:2570-6.
40. Morgera S, Haase M, Rocktäschel J, Böhrer T, Vargas-Hein O, Melzer C, et al. Intermittent high-permeability hemofiltration modulates inflammatory response in septic patients with multiorgan failure. *Nephron Clin Pract*. 2003;94:c75-80.
41. Venkataraman R, Subramanian S, Kellum JA. Extracorporeal blood purification in severe sepsis. *Crit Care*. 2003;7:139-45.
42. Bellomo R, Honoré PM, Matson J, Ronco C, Winchester J. Extracorporeal blood treatment (EBT) methods in SIRS/Sepsis. *Int J Artif Organs*. 2005;28:450-8.
43. Bouchard J, Khosla N, Mehta RL. Emerging therapies for extracorporeal support. *Nephron Physiol*. 2008;109:85-91.
44. Ronco C, Tetta C, Mariano F, Wratten ML, Bonello M, Bordoni V, et al. Interpreting the mechanism of continuous renal replacement therapy in sepsis. The peak concentration hypothesis. *Artif Organs*. 2003;27:792-801.
45. Honoré P, Matson JR. Extracorporeal removal for sepsis: Acting at the tissue level—the beginning of a new era for this treatment modality in septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32:896-7.
46. Di Carlo JV, Alexander SR. Hemofiltration for cytokine-driven illness: The mediator delivery hypothesis. *Int J Artif Organs*. 2005;28:777-86.
47. Heering P, Morgera S, Schmitz FJ, Schmitz G, Willers R, Schultheiss HP, et al. Cytokine removal and cardiovascular hemodynamics in septic patients with continuous venovenous hemofiltration. *Intensive Care Med*. 1997;23:288-96.
48. Tetta C, Bellomo R, Ronco C. Artificial organ treatment for multiple organ failure, acute renal failure, and sepsis: Recent new trends. *Artif Organs*. 2003;27:202-13.
49. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature*. 2002;420:885-91.
50. Polderman KH, Girbes AR. Drug intervention trials in sepsis: Divergent results. *Lancet*. 2004;363:1721-3.
51. Tetta C, Bellomo R, Kellum J, Ricci Z, Pohlmeiere R, Passlick-Deetjen J, et al. High volume hemofiltration in critically ill patients: Why, when and how? *Contrib Nephrol*. 2004;362-75.
52. Honoré PM, Joannes-Boyau O. High volume hemofiltration (HVHF) in sepsis: A comprehensive review of rationale, clinical applicability, potential indications and recommendations for future research. *Artif Organs*. 2004;27:1077-82.
53. Grootendorst AF, Van Bommel EF, Vander Hoven B, Van Leengoed LA, Van Osta LA. High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. *Intensive Care Med*. 1992;18:235-40.
54. Grootendorst AF, Van Bommel EF, Vander Hoven B. High volume hemofiltration improves haemodynamics in endotoxin induced shock in the pigs. *J Crit Care*. 1992;7:67-75.
55. Grootendorst AF, Van Bommel EF, Vander Hoven B, Van Leengoed LA, Van Zande AR, Huygens HJ. Infusion of ultrafiltrate from endotoxemic pigs depressed myocardial performance in normal pigs. *J Crit Care*. 1993;8:61-9.
56. Grootendorst AF, Van Bommel EF, Van Leengoed LA, Nabuurs M, Boumans CS, Groenefeld ABJ. High volume hemofiltration improves haemodynamics and survival of pigs exposed to gut ischemia reperfusion. *Shock*. 1994;2:72-8.
57. Lee PA, Matson JR, Pryor RW, Hinshaw LB. Continuous arteriovenous hemofiltration therapy for *Staphylococcus aureus*-induced septicaemia in immature swine. *Crit Care Med*. 1993;21:914-24.
58. Nagashima M, Shin'oka T, Nollert G, Shum-Tim D, Hickey PR, Roth SJ, et al. High volume continuous hemofiltration during cardiopulmonary bypass attenuates pulmonary dysfunction in neonatal lambs after deep hypothermic circulatory arrest. *Circulation*. 1998;98:11378-84.
59. Yekebas EF, Treede H, Knoefel WT, Blochle C, Fink E, Isbicki JR. Influence of zero balanced hemofiltration on the course of severe experimental pancreatitis in pigs. *Ann Surg*. 1999;229:514-22.
60. Bellomo R, Kellum JA, Gandhi CR, Pinsky MR, Ondulik B. The effect of intensive plasma water exchange by haemofiltration on haemodynamics and soluble mediators in canine endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1429-36.
61. Ullrich R, Roeder G, Lorber C, Quezado ZM, Kneifel W, Gasser H, et al. Continuous venovenous haemofiltration improves arterial oxygenation in endotoxin-induced lung injury in pigs. *Anesthesiology*. 2001;98:428-36.
62. Rogiers P, Zhang H, Pauwels D, Vincet JL. Comparison of polyacrylonitrile (AN69) and polysulfone membrane doing hemofiltration in canine endotoxic shock. *Crit Care Med*. 2003;31:1219-25.
63. Wang H, Zhang ZH, Yan XW, Li WQ, Ji DX, Quan ZF, et al. Amelioration of haemodynamics and oxygen metabolism by continuous veno venous hemofiltration in experimental pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2005;11:127-31.
64. Rogiers P, Zhang H, Smail N, Pauwels D, Vincent JL. Continuous venovenous hemofiltration improves cardiac performance by mechanisms other than tumor necrosis factor-alpha attenuation during endotoxic shock. *Crit Care Med*. 1999;27:1848-55.
65. Bellomo R, Kellum JA, Gandhi CR, Pinsky MR. The effect of intensive plasma water exchange by hemofiltration on hemodynamics and soluble mediators in canine endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:1429-36.

66. Yekebas EF, Eisenberger CF, Ohnesorge H, Saalmüller A, Elsner HA, Engelhardt M, et al. Attenuation of sepsis-related immunoparalysis by continuous veno-venous hemofiltration in experimental porcine pancreatitis. *Crit Care Med*. 2001;29:1423–30.
67. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous hemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. *Lancet*. 2000;356:26–30.
68. Cole L, Bellomo R, Hart G, Journois D, Davenport P, Tipping P, et al. A phase II randomized, controlled trial of continuous hemofiltration in sepsis. *Crit Care Med*. 2002;30:100–6.
69. Payen D, Mateo J, Cavillon JM, Fraisse F, Floriot C, Vicaut E, et al. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: A randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2009;37:803–10.
70. Oudemans-Van Straaten HM, Bosman RJ, Van der Spoel JI, Zandstra DF. Outcome of critically ill patients treated with intermittent high-volume haemofiltration: A prospective cohort analysis. *Intensive Care Med*. 1999;25:814–21.
71. Cole L, Bellomo R, Journois D, Davenport P, Baldwin I, Tipping P. High-volume haemofiltration in human septic shock. *Intensive Care Med*. 2001;27:978–86.
72. Jiang HL, Xue WJ, Li DQ, Yin AP, Xin X, Li CM, et al. Influence of continuous veno-venous hemofiltration on the course of acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2005;11:4815–21.
73. Boussekey N, Chiche A, Faure K, Devos P, Guery B, D'Escrivan T, et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med*. 2008;34:1646–53.
74. Brendolan A, D'Intini V, Ricci Z, Bonello M, Ratanarat R, Salvatori G, et al. Pulse high volume hemofiltration. *Int J Artif Organs*. 2004;27:398–403.
75. Ratanarat R, Brendolan A, Ricci Z, Salvatori G, Nalesso F, De Cal M, et al. Pulse high-volume hemofiltration in critically ill patients: A new approach for patients with septic shock. *Semin Dial*. 2006;19:69–74.
76. Romero C, Downey P, Espinoza M, Luengo C, Mercado Dougnac A, et al. Hemofiltración de alto volumen en el manejo hemodinámico del shock séptico severo: un reporte preliminar. *Rev Chil Med Intensiva*. 2006;21:14–8.
77. Hernández G, Bruhn A, Romero C, Larrondo FJ, De la Fuente R, Castillo L, et al. Management of septic shock with norepinephrine-based haemodynamic algorithm. *Resuscitation*. 2005;66:63–9.
78. Cornejo R, Downey P, Castro R, Romero C, Regueira T, Vega J, et al. High-volume hemofiltration as salvage therapy in severe hyperdynamic septic shock. *Intensive Care Med*. 2006;32:713–22.
79. Bruhn A, Godoy C, Ruiz C, Izquierdo G, López R, Andresen M, et al. Effects of high volume hemofiltration (HFAV) on sublingual microcirculation in septic shock (SS) patients. *Intensive Care Med*. 2009; (Suppl 1):S32.
80. Romero C, Cornejo R, Tobar E, Gálvez R, Llanos OP, Castro J. Reanimación protocolizada del shock séptico. *Rev Hosp Clín Univ Chile*. 2008;19:127–41.
81. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure—definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: The second international consensus conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care*. 2004;8:R204–12.