



Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Postgrado

Programa de posgrado de especialidades médicas

**Conceptos actuales en el manejo inicial del paciente crítico en
Medicina Interna**

Trabajo final de graduación sometido a la consideración del comité de la
especialidad en Medicina Interna para optar para el título de especialista en
Medicina Interna

Rodolfo Brenes Cubero

2021

Dedicatoria

A mi padre y mi madre que me han brindado cariño y apoyo incondicional,
a mi esposa Alejandra por su amor y paciencia, a Emma, Sol y Abigail que iluminan y
alegran mis días, a mi futuro hijo que siempre está en mi pensamiento, gracias.

Este trabajo final de graduación fue aceptado por la subcomisión de la Especialidad en Medicina Interna del Programa de Posgrado en Especialidades Médicas de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Medicina Interna.

Dr. Carlos Alberto Araya Fonseca,
Representante del programa de posgrados en especialidades médicas

Dr. Daniel Murillo Castro,
Coordinador Posgrado de Medicina Interna

Dr. Carlos Quesada Aguilar
Tutor Académico

Dr. Noel Ruiz Narváez
Lector

Dr. Rodolfo Brenes Cubero
Sustentante

CARTA DE REVISIÓN FILOLÓGICA

San José, 25 noviembre 2021

Señores
Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado
Presente

Estimados señores:

Por este medio yo, Jorge Alfonso Arias Vega, mayor, casado, profesor de Español, incorporado al Colegio de Licenciados y Profesores en Ciencias, Artes, Letras y Filosofía, carné 10018, vecino de Ipís, portador de la cédula de identidad 2-300-831, hago constar:

- 1- Que he revisado el Proyecto de Graduación para optar por el grado y título de especialista en Medicina Interna, titulado: **"Conceptos actuales en el manejo inicial del paciente crítico en Medicina Interna"** del estudiante Rodolfo Brenes Cubero.
- 2- Que se le han hecho las correcciones pertinentes en acentuación, ortografía, puntuación, concordancia gramatical y otras del campo filológico.

En espera de que mi participación satisfaga los requerimientos de la Universidad, se suscribe atentamente



Lic. Jorge Alfonso Arias Vega

Licenciado en Filología Española

Carné 10018



Tabla de contenidos

| | |
|--|----|
| Introducción..... | 1 |
| Capítulo 1: choque (<i>shock</i>)..... | 3 |
| 1.1 Etiología..... | 3 |
| 1.2 Patogenia..... | 4 |
| 1.3 Evaluación inicial del paciente crítico en <i>shock</i> | 4 |
| 1.4 Fármacos vasoactivos en el <i>shock</i> | 6 |
| 1.5 Marcadores de seguimiento y pronóstico..... | 11 |
| 1.6 <i>Shock</i> cardiogénico..... | 13 |
| Capítulo 2: Sepsis..... | 17 |
| 2.1 Respuesta inmune en la sepsis..... | 17 |
| 2.2 identificación temprana..... | 18 |
| 2.3 Agentes etiológicos..... | 20 |
| 2.4 Conceptos acerca de antibioticoterapia en el paciente crítico..... | 25 |
| 2.5 Fenómenos fisiopatológicos en la sepsis..... | 26 |
| 2.6 Neurocognición en sepsis..... | 28 |
| Capítulo 3: Lesión renal aguda en el paciente crítico..... | 30 |
| 3.1 Frecuencia de lesión renal en paciente crítico..... | 30 |
| 3.2 Etiología de la lesión renal..... | 30 |
| 3.3 Mecanismo de lesión..... | 32 |
| 3.4 Reserva renal..... | 34 |
| 3.5 Asociación con riesgo cardiovascular..... | 35 |
| 3.6 Evaluación de la lesión renal..... | 36 |
| 3.7 Terapia de sustitución renal..... | 38 |
| Capítulo 4: Ventilación mecánica..... | 42 |
| 4.1 Inicio de soporte ventilatorio..... | 42 |
| 4.2 Estrategias para un destete exitoso..... | 44 |

| | |
|---|----|
| 4.3 Asincronías..... | 43 |
| 4.4 Complicaciones..... | 47 |
| Capítulo 5: Síndrome de distrés respiratorio agudo..... | 51 |
| 5.1 Definición..... | 51 |
| 5.2 Etiología..... | 52 |
| 5.3 Ventilación mecánica protectora..... | 53 |
| 5.4 Sobreinfección del paciente ventilado..... | 55 |
| Capítulo 6: Nutrición del paciente crítico..... | 57 |
| Capítulo 7: Inmunoparálisis..... | 62 |
| 7.1 Inmunoparálisis inducida por sepsis..... | 62 |
| 7.2 Fisiopatología..... | 65 |
| Conclusiones..... | 67 |
| Bibliografía..... | 69 |

Índice de tablas

| | |
|--------------|----|
| Tabla 1..... | 11 |
| Tabla 2..... | 15 |
| Tabla 3..... | 24 |
| Tabla 4..... | 25 |
| Tabla 5..... | 40 |
| Tabla 6..... | 43 |

Introducción

Análogo a los grandes síndromes encontrados en Medicina Interna, una serie de entidades que son el denominador común en el paciente crítico son objeto de gran discusión en los estudios médicos, las recomendaciones proporcionadas por las guías en ocasiones muestran grandes giros de dirección conforme cambia la evidencia encontrada en estudios serios como es de esperar, son pocas las ocasiones en las que el conocimiento médico se encuentra con una encrucijada como lo es una pandemia de la magnitud de la actual, creando las condiciones adecuadas para obtener información de casos que beneficien a los futuros pacientes.

En el actual contexto de la pandemia que azota el mundo, los sistemas de salud han sido sobrecargados y se ha observado un aumento en la severidad de patologías crónicas con sus complicaciones asociadas; y con esto un incremento en los pacientes críticos en salones de Medicina Interna, así como también en Unidades de Cuidados Intermedios; la reconversión de camas hospitalarias en muchos centros de salud han ido de la mano con equipamiento de monitorización y además han aumentado las necesidades de soporte ventilatorio en diferentes escenarios, todo esto ha desencadenado adicionalmente un auge de estudios clínicos de pacientes críticos, que han llevado a optimizar el abordaje de estos. El siguiente documento toma de base el abordaje inicial del paciente crítico en

Medicina Interna y hace mención de la última evidencia médica recopilada en artículos científicos para un abordaje adecuado de estos pacientes.

El trabajo hace una propuesta fisiopatológica de abordaje del paciente crítico, basado en la evidencia de estudios clínicos recientes, se hace hincapié en el manejo de las condiciones vistas más frecuentemente, además del tratamiento con soporte hemodinámico y soporte ventilatorio usualmente utilizados en unidades intermedias y en salones de Medicina Interna.

CAPÍTULO I: Choque (*Shock*)

El *shock* en todas sus manifestaciones ha sido objeto de estudio médico, con principal énfasis en la etiología de sepsis, a pesar de que ha habido un incremento en el reconocimiento de este y una disminución importante de su mortalidad con las medidas instauradas sigue siendo un punto relevante en el abordaje del paciente crítico en salones a cargo de especialistas de Medicina Interna.

1.1 Etiología

El *shock* se puede subdividir en tipos distributivo, cardiogénico, obstructivo e hipovolémico; y de estos la forma más prevalente el *shock* por vasodilatación que representa el 68% de los tipos (Chow *et al.*, 2020), clásicamente una manera de estudio del tipo de shock desde el punto de vista fenotípico hace diferencia en el estado de la volemia, vasoplegia o disfunción miocárdica tanto ventricular izquierda como derecha (Daulasim *et al.*, 2021).

La sepsis como tal abarca el 91% de los casos de *shock* distributivo, otras etiologías asociadas en menor medida al *shock* distributivo son las quemaduras, la pancreatitis, anafilaxia, y lesiones de médula espinal entre otras (Chow *et al.*, 2020).

Las alteraciones hemodinámicas observadas en el *shock* séptico están caracterizadas por una hipovolemia central o relativa debido a pérdida de tono vascular y acúmulo de volumen en venas de capacitancia, pérdida de volumen por fuga vascular que condiciona una hipovolemia absoluta, aunado a esto puede

asociarse en muchos casos a disfunción miocárdica con pérdida de la regulación del flujo regional y alteraciones microvasculares (De Backer *et al.*, 2021).

1.2 Patogenia

Fisiopatológicamente la vasoconstricción está mediada por la proteína Gq que activa la contracción de las células de músculo liso a través de la vía de transducción del inositol 3 fosfato, los receptores V1A y AT1 son activados mediante vasopresina/terlipresina y angiotensina II respectivamente, mientras los receptores α -1 son activados por norepinefrina, epinefrina y fenilefrina; la activación del receptor estimula la fosfolipasa 3, que lleva a la formación de inositol 3 fosfato y diacilglicerol, este último induce el flujo intracelular de calcio; el ip3 actúa en canales de calcio en el retículo endoplásmico y el calcio intracelular estimula las vías de calmodulina y jak2, el complejo calcio y calmodulina activa la kinasa de cadenas ligeras de miosina que junto a ATP fosforilan cadenas ligeras de miosina y causan vasoconstricción, por otra parte en la vía de JAK2 se activa la kinasa Rho y previene la relajación muscular, JAK2 también libera especies reactivas de oxígeno que incrementa la sensibilidad al calcio y lleva a estimulación adicional de Rho Kinasa (Chow *et al.*, 2020).

1.3 Evaluación inicial del paciente crítico en *shock*

Durante el proceso de resucitación del paciente en *shock* cobra relevancia un abordaje hemodinámico y que pueda objetivar la posible respuesta a volumen inicialmente, esto con el fin de determinar si este va requerir bolos de soluciones y no exponerlo al riesgo de sobrecarga y congestión, los parámetros

ecocardiográficos como la variación respiratoria de la vena cava superior en pacientes ventilados dan un parámetro muy preciso sobre la respuesta a fluidos, cuando se mide el diámetro final en espiración de la vena cava inferior que en nuestro medio es muy utilizado para determinar la respuesta o ausencia de respuesta a volumen se debe tener en cuenta que solo es útil en un 30% de los pacientes (Daulasim *et al.*, 2021).

Cuando se valoró la aplicación clínica de estos parámetros en el estudio FENICE del 2015 solo un 36% de los pacientes le fue aplicada mediciones para respuesta a volumen antes de iniciar la fluidoterapia, y hasta un 40% de los pacientes no se le realizó medición alguna durante la resucitación (Daulasim *et al.*, 2021).

Más de la mitad de pacientes en *shock* séptico pueden desarrollar disfunción ventricular izquierda en cualquier estadio de la enfermedad, y esto se asocia con un pobre pronóstico, la disfunción ventricular derecha se puede encontrar independientemente de la izquierda en los pacientes en *shock*, y se define como una disminución del cambio de área fraccional del ventrículo derecho (RVFAC menor a 35%) y un TAPSE menor a 1,6 cm (Daulasim *et al.*, 2021).

En el *shock* séptico durante en su abordaje inicial se recomienda como primera línea el uso de cristaloides, y de estos se prefiere los cristaloides balanceados en lugar de solución salina normal esto debido a que aumenta el riesgo de acidosis metabólica hiperclorémica, vasoconstricción renal, incremento de secreción de citocinas y así como la preocupación de lesión renal aguda, en el contexto de pacientes con *shock* séptico cabe la utilización de albúmina los cuales fueron sometidos a reanimación cuantiosa con cristaloides, ya que se ha visto que los

pacientes cursan con presiones arteriales mayores, presiones de llenado estáticas más altas y menores balances hídricos (Evans et al., 2021).

1.4 Fármacos vasoactivos en el *shock*

Norepinefrina

La norepinefrina es un α -1 y un β -1 agonista por lo que incrementa el tono vascular y contractibilidad cardíaca, su administración incrementa el retorno venoso, precarga, y su iniciación temprana se asocia a menos sobrecarga de volumen, menor duración de hipotensión y menores requerimientos de vasopresores; en adición a su efecto β -1 agonista incrementa la presión de perfusión coronaria a través de un incremento de la presión diastólica que se encuentra comprometida en el *shock* séptico, mejorando así la función cardíaca (Hernández et al., 2019).

Las dosis iniciales recomendadas de norepinefrina van de 0,08 a 0,12 microgramos/kg/min, no hay una dosis equivalente ajustada que se haya estudiado adecuadamente en población de adultos mayores, y al igual que otros muchos medicamentos la norepinefrina es susceptible a fenómenos de desensibilización y taquifilaxia que en algunos pacientes limita su uso en largos periodos (Chow et al., 2020) .

En el inicio del *shock* séptico el acoplamiento ventrículo- arterial es un determinante del desempeño cardíaco, y este se puede optimizar con la administración de norepinefrina, la cual puede mejorar el flujo sanguíneo regional y la microcirculación, aumentando la presiones de perfusión sobre el umbral de autorregulación del paciente hipotenso, la norepinefrina puede reducir a su vez el flujo debido al uso de

altas dosis y esto es cierto principalmente a nivel microcirculatorio, por lo que se debe administrar la dosis mínima que mantenga una presión media por encima de 65 mmhg (Hernández *et al.*, 2019) .

Vasopresina

Otro fármaco de utilidad en *shock* séptico es la vasopresina, la cual es una hormona peptídica de la adenohipófisis aprobada como vasoconstrictor en el *shock* distributivo hace casi 5 décadas, esta incrementa el tono vascular especialmente en los estados de hipovolemia y bajo tono autonómico, el agonismo de V1 produce vasoconstricción vascular y mesentérica, mientras que el agonismo V2 conduce a retención renal de agua libre, y liberación del factor de Von Willebrand, factor viii, y factor activador del plasminógeno tisular a partir de las células endoteliales, la estimulación de los receptores V3 incrementan la producción de adrenocorticotropina; así mismo la vasopresina puede tener efecto vasodilatador en ciertos lechos vasculares incluyendo el sistema pulmonar arterial a través de activación de receptores de oxitocina. (Chow *et al.*, 2020)

La vasopresina incrementa el tono vascular a través de agonismo de los receptores V1a, durante los episodios en los que la dosis de norepinefrina escala rápidamente en el *shock* refractario, la vasopresina provee un mecanismo distinto de vasoconstricción, estudios comparativos de vasopresina contra norepinefrina muestran que la vasopresina es una alternativa potencialmente segura y sin inferioridad a la norepinefrina en el tratamiento de *shock* séptico no así en otros tipos (Chow *et al.*, 2020).

Dopamina

La dopamina de previo muy utilizada es una catecolamina endógena derivada del aminoácido tirosina y es sintetizada en múltiples sitios en el cuerpo, es de particular importancia en la sustancia *nigra*, actúa de acuerdo con la dosis administrada, es decir que en dosis bajas produce vasodilatación por el receptor dopamina-1 en lechos esplácnico, renal, cerebral y coronario. A dosis más altas estimula la actividad α -adrenérgica lo que deriva en vasoconstricción e incremento de resistencia vascular sistémica y la actividad β -1 puede llevar a arritmias. (Evans *et al.*, 2021).

Los receptores de dopamina se clasifican en 2 grupos los tipo D-1 (D1-D5) y los tipo D-2 (D2,D3, Y D4), la estimulación de los tipo D1 produce vasodilatación arterial por activación de la adenilato ciclasa y la estimulación de los receptores tipo D2 inhibe la adenilato ciclasa y causa un incremento en el tono del músculo liso; las bajas dosis de dopamina van de 0,5 a 2 microgramos/kg/min y actúan predominantemente en los recetores tipo D1, dosis intermedias se considera de 2 a 10 microgramos/kg/min que actúan predominantemente en receptores β 1 que incrementan cronotropismo, inotropismo; por último las dosis altas son mayores a 10 microgramos/kg/min cuyo efecto principal va a ser en los receptores α y causa vasoconstricción mediante la vía de la adenilato ciclasa. La dopamina debe ser utilizada como un agente vasopresor en pacientes con *shock* por vasodilatación y en paciente muy elegidos con bradicardia y bajo riesgo de arritmias cardiacas (Chow *et al.*, 2020).

Epinefrina

Por otra parte, la epinefrina tiene actividad β_1 adrenérgica principalmente y una actividad moderada β_2 y α_1 , actúa adicionalmente dosis dependiente, a dosis bajas predomina β_1 lo que lleva a aumento de gasto cardiaco, disminuye resistencias vasculares y hay variabilidad en efecto de presión arterial media, a más altas dosis incrementa resistencias periféricas y gasto cardiaco. Esta puede comprometer circulación esplácnica y ocasionar arritmias, además de aumentar producción de ácido láctico en el músculo esquelético (Evans *et al.*, 2021).

Dobutamina

La dobutamina es una catecolamina sintética que es típicamente utilizada como inotrópico en la falla cardiaca, en alrededor de un 50% de los pacientes con *shock* séptico se puede encontrar cierto grado de disfunción cardiaca, se puede hallar como una mezcla racémica y los enantiómeros tiene diferentes efectos adrenérgicos, el enantiómero negativo actúa como agonista de los receptores alfa 1 con débil interacción con los receptores β_1 y β_2 , el enantiómero positivo actúa predominantemente en los recetores β_1 , β_2 y antagoniza α_1 (Chow *et al.*, 2020) .

En el sistema cardiovascular la dobutamina racémica apunta a la activación de los receptores α_1 y β_1 para incrementar la contractibilidad cardiaca, en otros sistemas disminuye la resistencia vascular y causa incremento en la perfusión de los órganos al activarse los receptores α_1 y β_2 (Chow *et al.*, 2020).

Corticoesteroides

Los corticoesteroides tienen utilidad en el *shock* distributivo como un agente de rescate de primera línea cuando el *shock* es refractario a resucitación con fluidos y

a los vasopresores convencionales. Juegan un papel en la mediación de vasoconstricción a través de la sensibilización de las células de músculo liso vascular a la angiotensina-2, norepinefrina y epinefrina, también disminuye la vasodilatación al reducir la producción de óxido nítrico. A pesar de las hiperglicemias en los pacientes con esteroides, estos o presentan una tasa aumentada de efectos adversos serios como sangrado gastroduodenal o sobreinfecciones, algunos centros por su amplio margen de seguridad utilizan 7 días rutinariamente como primera línea en terapia de rescate en pacientes con shock distributivo refractario (Chow *et al.*, 2020).

Azul de metileno

El azul de metileno se utiliza como medicación de rescate para la vasoplejía refractaria actuando inhibiendo la óxido nítrico sintasa y la guanilil ciclasa, en lugar de aumentar la presión arterial produciendo vasoconstricción lo hace previniendo la vasodilatación, se administra a una dosis de 1-2 mg/kg/min en 15 minutos y puede ser seguido de una infusión de 0,5mg/kg/min en 6 horas.(Chow *et al.*, 2020) Debido a la capacidad de inhibir la monoamina oxidasa, acarrea el potencial de producir el síndrome serotoninérgico por lo que se debe tener precaución con los pacientes en tratamiento con inhibidores de la recaptura de serotonina.(Chow *et al.*, 2020).

La presión arterial media meta en un paciente en *shock* es de 65mmhg, sin embargo en paciente hipertensos el obtener cifras mayores se ha asociado a una reducción en la falla renal y en el uso de terapias de sustitución renal, pero el hecho de utilizar dosis de vasopresores mayores se ha asociado a un número mayor de efectos adversos como arritmias e incluso aumento en mortalidad (García-de-Acila *et al.*,

2021) por lo que incluso en las guías más recientes la recomendación para estos paciente sigue siendo 65mmhg.

Tabla 1

Vasopresores de uso en *shock* cardiogénico

| medicamento | Mecanismo/receptor | Presión arterial media | Frecuencia cardiaca | Gasto cardiaco | Dosis terapéutica |
|-------------|--------------------|------------------------|---------------------|----------------|-------------------|
|-------------|--------------------|------------------------|---------------------|----------------|-------------------|

Vasopresor recomendado en *shock* cardiogénico

| | | | | | |
|----------------------|------------------------------|----|-------|---|---------------------|
| Norepinefrina | $\alpha 1$ +++, $\beta 1$ ++ | ↑↑ | = o ↓ | ↑ | 0,05-1 μg/kg/min |
|----------------------|------------------------------|----|-------|---|---------------------|

Contraindicado o no indicado en *shock* cardiogénico

| | | | | | |
|--------------------|---|----|-------|-------|---------------------|
| epinefrina | $\alpha 1$ +++, $\beta 1$ +++, $\beta 2$ ++ | ↑↑ | ↑↑ | ↑↑ | 0,1-1 μg/kg/min |
| Dopamina | $B 1$ +++, $\alpha 1$ ++ | ↑ | ↑↑↑ | ↑ | 5-20 μg/kg/min |
| Vasopresina | V1 (célula de músculo liso vascular) | ↑↑ | = o ↓ | = o ↓ | 0,01-0,04 UI/min |
| Fenilefrina | $\alpha 1$ + | ↑↑ | = | = o ↓ | 0,1-10 μg/kg/min |

Tomado de: (Polyzogopoulou *et al.*, 2020)

1.5 Marcadores de seguimiento y pronóstico

El lactato como marcador en *shock* séptico es consistente con la severidad del cuadro que presenta el paciente y la supervivencia, y si se toma en cuenta su cinética se pueden tomar mediciones cada 1-2 horas en el *shock* temprano para guiar las intervenciones hemodinámicas que se pueden realizar en el

paciente,(García-de-Acilu *et al.*, 2021) sin embargo la interpretación puede encontrarse alterada debido a algunos factores siendo importante tomar en cuenta la actividad β -2 estimulada cuando se utiliza epinefrina a dosis altas en paciente con disfunción miocárdica por ejemplo (Evans *et al.*, 2021).

El ANDROMEDA *shock* trial llevó a cabo reanimación de pacientes con un protocolo que tomaba en cuenta el lactato y el llenado capilar en pacientes en *shock* lo que condujo a una reducción en tasa de mortalidad y una reducción significativa en la administración de fluidos (García-de-Acilu *et al.*, 2021).

Entre los marcadores globales de hipoxia tisular se encuentra la saturación venosa de oxígeno central, que ha sido recomendada hace alrededor de 20 años, aunque cuestionada por algunos estudios en la actualidad, el lactato que en las últimas guías de *surviving sepsis* se recomienda como parámetro para valorar perfusión tisular y por último el *gap* veno-arterial de P_{CO_2} , un incremento del *gap* PCO_2 mayor a 5 mmHg está ligado a flujo sanguíneo disminuido (García-de-Acilu *et al.*, 2021).

En cuanto a herramientas hemodinámicas para determinar la respuesta a volumen en el paciente y así evitar efectos deletéreos que conllevan la sobrecarga de volumen, se puede clasificar en parámetros estáticos, en los que se encuentra a medición del diámetro de la vena cava inferior, el volumen diastólico final global mediante la termodilución transpulmonar (TTD), y la presión venosa central (PVC), sin embargo a pesar de que han sido muy usados debido a los fallos en la predicción en respuesta a volumen, no se recomienda guiar la administración de fluidos con parámetros estáticos (García-de-Acilu *et al.*, 2021).

Por otra parte se encuentran los parámetros dinámicos, como lo son la variación de presión de pulso (PPV) y la variación de volumen sistólico (VVS), ambos actúan como buenos predictores de respuesta a fluidos, sin embargo presenta como limitante que el paciente debe encontrarse en ritmo sinusal, acoplado a la ventilación, sin respiraciones espontáneas y con volumen tidal de 8ml por kg de peso corporal, para utilizar estas medidas también puede ajustarse al usar la relación PPV/VVS durante una ventilación protectora (6ml/kg) para obtener un resultado equivalente en este contexto (García-de-Acilu *et al.*, 2021).

La maniobra de elevación pasiva de las piernas predice la respuesta a un incremento del gasto cardiaco de un 10%, y tiene la ventaja que se puede utilizar en pacientes con arritmia, distensibilidad disminuida y con respiraciones espontáneas durante VMA (García-de-Acilu *et al.*, 2021).

1.6 Shock cardiogénico

En el *shock* cardiogénico se encuentra una vasoconstricción periférica, con un gasto cardiaco disminuido que lleva a una entrega de O₂ alterada, la taquicardia se presenta como un mecanismo compensatorio, hay una reducción en la contractibilidad miocárdica que se perpetua al presentar disminución de riego coronario, adicionalmente hay cambios en la interacción de presión – volumen con aumento de presiones en ventrículo izquierdo (Bertini & Guarracino, 2021).

Los baroreceptores censan disminución de la presión arterial lo que genera que fibras nerviosas eferentes autonómicas liberen epinefrina desde las glándulas

suprarrenales, esto desencadena aumento en frecuencia cardiaca, de la contractibilidad y vasoconstricción sistémica (Bertini & Guarracino, 2021).

El ventrículo derecho no tolera adecuadamente el incremento de postcarga, ya que no maneja presiones de manera adecuada como si lo hace el ventrículo izquierdo, así que la disfunción ventricular derecha puede ser debido a trastornos primarios de contracción, así como alteraciones de precarga y postcarga secundarios (Bertini & Guarracino, 2021).

A las 48 horas después de iniciado el *shock* cardiogénico, un proceso inflamatorio se hace evidente en los pacientes, que explica unas resistencias vasculares sistémicas inicialmente bajas, esto derivado de causas locales que promueven vasodilatación que incluye respuestas patológicas asociadas al óxido nítrico, alteraciones de la glicemia y aumento rápido de productos avanzados de glicosilación terminal; interleucinas 7,8 y 10 inicialmente altas observadas en el *shock* cardiogénico se asocian a mortalidad temprana en estos pacientes (Bertini & Guarracino, 2021).

Alrededor de 5% y 12% de los síndromes coronarios agudos son complicados por un *shock* cardiogénico, las alteraciones mecánicas que se observan a las 24 horas, entre las cuales está la ruptura de músculos papilares, efectos ventriculares septales o rupturas de paredes libres del miocardio; la insuficiencia cardiaca crónica descompensada aguda puede ser la responsable de alrededor de 30% casos de *shock* cardiogénico (Bertini & Guarracino, 2021).

Otras causas importantes causantes de *shock* cardiogénico, no relacionadas a isquemia miocárdica primaria se listan en el siguiente cuadro y cobran relevancia en el estudio del paciente y planteamiento de diagnósticos diferenciales.

Tabla 2

Condiciones no relacionadas a isquemia miocárdica que precipitan *shock* cardiogénico

Valvulopatía severa

Miocarditis aguda

Obstrucción del tracto de salida ventricular izquierdo

Síndrome de Takotsubo

Miocardopatía postparto

Arritmias

Síndrome postcardiotomía

Sepsis

Tumores

Tomado de (Bertini & Guarracino, 2021)

La dobutamina incrementa significativamente el gasto cardiaco y la saturación venosa central, al añadir norepinefrina se obtiene una mejoría en el gasto y en la saturación venosa central por un incremento en la contractibilidad con mínimos cambios en resistencias vasculares sistémicas, el acoplamiento ventrículo vascular

que es la energía transferida del ventrículo al sistema vascular se restablece parcialmente con la dobutamina y norepinefrina; con la norepinefrina hay una estimulación de los receptores β_1 adrenérgicos lo que genera un efecto en los miocitos cardíacos e incrementa el índice cardíaco (Levy *et al.*, 2020).

CAPÍTULO 2: Sepsis

La mayor parte de las sepsis son adquiridas en la comunidad, su progresión en algunas ocasiones puede ser insidiosa, el pronóstico depende de la administración temprana de antibioticoterapia y control de la fuente, la mortalidad a 6 meses de las infecciones severas es aproximadamente 36%; las infecciones bacterianas son la causa más frecuente de sepsis, sin embargo los virus y hongos pueden afectar pacientes con inmunodepresión y comorbilidades adicionales (Niederman *et al.*, 2021).

A pesar de que la sepsis adquirida en la comunidad es más frecuente la mortalidad de las sepsis que se obtuvieron en el hospital es mayor, la mortalidad ya ajustada a edad es mayor en el sexo masculino que en el femenino, y la enfermedad diarreica es la causa de mortalidad que ocupa el primer lugar seguida de infecciones de vías respiratorias inferiores (Niederman *et al.*, 2021).

El foco más común de infecciones intrahospitalarias es el tracto respiratorio bajo, infecciones intrabdominales, sanguíneas, infecciones de dispositivos intravasculares y del tracto urinario; los principales aislamientos sanguíneos son *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Pseudomonas aeruginosa*, Enterococo, Estreptococo y estafilococo coagulasa negativo (Niederman *et al.*, 2021).

2.1 Respuesta inmune en la sepsis

La sepsis se asocia a una respuesta inmune sobredimensionada a la infección, hay una interacción muy importante entre los patrones moleculares asociados a

patógenos (PAMPS) del microorganismo invasor y los patrones moleculares asociados a daño celular (DAMPS) liberados del tejido dañado, esto lleva a reconocimiento de estos patrones por los *Toll-like* receptor que se expresan en las células endoteliales, la translocación de factor de necrosis kappa beta (NF -KB) dirige a la expresión de múltiples genes activadores incluyendo a los de las citocinas asociadas a inflamación factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1), interleucina 2 (IL-12), interleucina 18 (IL-18) e interferón tipo 1 (IFN tipo I); estas citocinas llevan a una cascada secundaria de citoquinas inflamatorias (interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8) e interferón gama) y quimiocinas como CCL2 y CCL3; esta producción es esencial para montar una respuesta inflamatoria contra la infección (Lankadeva *et al.*, 2021). Cuando la inflamación se convierte en excesiva puede llevar a procesos deletéreos que incluyen vasodilatación periférica marcada, fuga capilar, disfunción endotelial y anormalidades microcirculatorias que pueden llevar a hipovolemia, edema tisular, hipoperfusión e hipoxia (Lankadeva *et al.*, 2021).

2.2 Identificación temprana

Las nuevas guías del 2021 de *surviving* sepsis sugieren no utilizar qSOFA al evaluar un paciente con sepsis inicialmente, sino hacer uso de herramientas como SIRS, NEWS o MES para el *screening* de sepsis (Evans *et al.*, 2021), a pesar de que hay una amplia variación en la sensibilidad y especificidad de las herramientas de sepsis son importantes para la identificación oportuna (Evans *et al.*, 2021).

La evaluación hemodinámica es de suma importancia y las recomendaciones actuales que se dan es realizar la medición de parámetros dinámicos, y no

únicamente el examen físico y el uso aislado de parámetros estáticos para realizar resucitación con fluidos en el contexto de sepsis (Evans *et al.*, 2021).

La utilización del ácido láctico como examen de laboratorio que guíe la fluidoterapia en sepsis y el llenado capilar como una medida adjunta de perfusión han dado muy buenos resultados para optimizar el abordaje inicial en pacientes con sepsis e hipotensión (Evans *et al.*, 2021).

En los pacientes adultos que no se encuentren en *shock*, se sugiere un tiempo límite de 3 horas antes del inicio de la antibioticoterapia si se requiere investigar la etiología del cuadro y no se encuentra claro la participación de un proceso infeccioso, cuando se determina que la sepsis no es la etiología más probable, las guías indican deferir el uso de antimicrobianos y continuar de cerca la monitorización del paciente (Evans *et al.*, 2021).

Por otra parte en paciente en *shock* de probable etiología séptica, o en pacientes que no se encuentren en *shock* pero con alto grado de sospecha de un proceso infeccioso, el tiempo de inicio de antibióticos no debe ser mayor de una hora, un estudio de 149 hospitales en New York, por cada hora adicional en el inicio de tratamiento antibiótico a la llegada al departamento de emergencias se incrementaba 1.04 las posibilidades de muerte en pacientes que ya se encontraban requiriendo vasopresores y 1.01 en pacientes que no se encontraban requiriendo vasopresores a su llegada (Evans *et al.*, 2021).

Estudios observacionales sugieren que la mortalidad incrementa después de intervalos que exceden de 3-5 horas desde la llega al hospital y el reconocimiento

de sepsis, por lo que es de suma importancia la adecuada orientación diagnóstica en el paciente crítico en el que se sospecha un proceso infeccioso activo y la dilatación del tratamiento agrava el cuadro e incrementa su mortalidad (Evans *et al.*, 2021).

En el abordaje del paciente con sepsis se recomienda la evaluación clínica sola, por sobre una evaluación clínica asociada al uso de procalcitonina, esto coherente con el abordaje expedito que se le debe brindar al paciente con un cuadro infeccioso severo, ya que al añadir el estudio de laboratorio en todo paciente en el que se sospecha de sepsis puede llevar a extender los tiempos para iniciar el tratamiento, esta propuesta de las últimas guías de sepsis se refuerza por lo encontrado en un metaanálisis de 30 estudios que evidenció que la procalcitonina en pacientes críticos tiene una sensibilidad de 77% y una especificidad de 79% para sepsis, (Evans *et al.*, 2021), otro metaanálisis que comparaba el uso o no de procalcitonina no encontró diferencias en mortalidad a corto plazo, estancia en unidades de cuidados intensivos o diferencias en estancia hospitalaria (Evans *et al.*, 2021).

2.3 Agentes etiológicos

Entre los cultivos de los pacientes críticos la positividad de *Staphylococcus aureus* meticilino resistente es de aproximadamente 5%, y la incidencia va en descenso según algunos estudios, sin embargo esta incidencia varía de acuerdo con la región y también a las características del paciente, los factores de riesgo para una infección por *S. aureus* son una historia previa de colonización, el uso reciente de antibioticoterapia intravenosa, antecedente de infecciones recurrentes en piel, presencia de dispositivos invasivos, hemodiálisis, reciente admisión hospitalaria y

severidad de la enfermedad; todos estos factores ayudan a evaluar y dirigir la antibioticoterapia inicial empírica en los pacientes con sepsis sospechosos de SAMR, con infecciones de SAMR documentadas, atrasos mayores de 24-48 horas se asocian a incremento en la mortalidad en algunos estudios (Evans *et al.*, 2021).

Entre los pacientes con sepsis indiferenciada o con neumonía, la cobertura de amplio espectro que incluye agentes con actividad para SAMR, en especial en los pacientes que posteriormente no se logra el aislamiento de *Staphylococcus aureus*, se asocia con un incremento en la mortalidad, la asociación de efectos adversos en coberturas innecesarias por SAMR se hace evidente en estudios en los que se dan mejores resultados con desescalamientos en pacientes con hisopados nasales negativos por *S. aureus* o lavados bronquioalveolares (BAL) con PCR negativos por SAMR, tanto la falta de cobertura contra SAMR como la cobertura innecesaria son perjudiciales y le agregan más noxa al paciente durante la evolución de la enfermedad (Evans *et al.*, 2021).

Se ha demostrado que el desescalamiento de agentes con espectro anti SAMR, puede ser realizada en pacientes con neumonía nosocomial que presentan hisopados por *S. aureus* negativos sin cambios en la mortalidad o estancia hospitalaria, además el no desescalamiento se asocia con incremento en las tasas de lesión renal aguda (Thorndike & Kollef, 2020) .

A pesar de los esfuerzos para obtener una identificación microbiológica en los pacientes con sepsis de un 28% a un 89% de estos nunca tienen una identificación definitiva en los cultivos, esto se puede explicar parcialmente en algunos casos por un diagnóstico errado de sepsis, toma de cultivos posterior a inicio de antibióticos o

bien a un agente viral o bacteriano difícil de cultivar; los cultivos obtenidos entre 30 y 240 minutos posterior al inicio de antibioticoterapia tuvieron un 50% de disminución de la sensibilidad en el cultivo (Thorndike & Kollef, 2020).

Comparativamente la sepsis con cultivos negativos tiene un comportamiento diferente a la que presenta cultivos positivos, en estudios retrospectivos se ha evidenciado que la severidad de la enfermedad, estancia hospitalaria y la mortalidad son menores cuando los cultivos se encuentran negativos (Thorndike & Kollef, 2020).

En el contexto de un paciente con factores de riesgo de infecciones por bacterias gram negativas MDR, la cobertura empírica debe de constar de dos agentes antimicrobianos con espectro para gram negativos, la escogencia óptima de la terapia va a depender de la prevalencia de bacterias resistentes localmente, los factores de riesgo del paciente y la severidad de la enfermedad, una vez que se aíse el patógeno y se tenga prueba de sensibilidad antibiótica se debe desescalonar a un solo antibiótico (Evans *et al.*, 2021).

La doble terapia es rara vez necesaria excepto cuando se tiene paciente con organismos altamente resistentes, esto es apoyado en una revisión sistemática reciente en la que no hubo diferencias en mortalidad u otros desenlaces importantes entre monoterapia empírica y combinación de antibióticos en infecciones severas en unidades de cuidado intensivo (Evans *et al.*, 2021).

Los factores que pueden guiar hacia una terapia combinada empírica son: infección o colonización comprobada de microorganismos resistentes en el año anterior,

prevalencia local de infecciones por organismos multirresistentes, uso de antibióticos de amplio espectro en los últimos 90 días, descontaminación digestiva selectiva simultánea, viaje a algún país con microorganismos resistentes endémicos en los últimos 90 días y hospitalización en los últimos 3 meses (Evans *et al.*, 2021).

En el estudio controlado y randomizado RCT-EMIRICUS, no se evidenció diferencia en cuanto a desenlaces entre paciente que recibieron terapia antifúngica empírica y los que recibieron placebo, mientras que los pacientes con *shock* séptico en general podrían no beneficiarse de la terapia empírica de antifúngicos, algunos con factores de riesgo para desarrollar una infección por hongos, como pacientes con neutropenias febriles con antibioticoterapia de amplio espectro después de 4-7 días (Evans *et al.*, 2021) .

Tabla 3

Factores de Riesgo para sepsis por *Candida*

Colonización por *Candida* en múltiples sitios

Marcadores sustitutos como betaglucano en suero

Neutropenia

Inmunosupresión

Severidad de la enfermedad (APACHE elevado)

Estancia prolongada en UCI

Catéter venoso centrales y otros dispositivos intravasculares

Drogas intravenosas

Nutrición parenteral total

Antibioticoterapia de amplio espectro

Fuga del tracto gastrointestinal por perforaciones o anastomosis

Cirugía hepatobiliar o gastrointestinal de emergencia

Lesión renal aguda y hemodiálisis

Injuria térmica severa

Cirugía previa

Tomada de Evans *et al* 2021

Tabla 4

| |
|---|
| Factores de riesgo para levaduras endémicas (criptococos, histoplasma, blastomices, coccidioidomycosis) |
| Antígenos de criptococos, histoplasma o blastomyces |
| Infección de HIV |
| Transplante de órganos sólidos |
| Altas dosis de corticoesteroides |
| Transplante de células madre hematopoyéticas |
| Diabetes mellitus |
| Factores de riesgo para infecciones invasivas por hongos |
| Neutropenia |
| Galactomanan |
| Transplante de células madre hematopoyética |
| Transplante de órganos sólidos |
| Altas dosis de corticoesteroides |

(Evans *et al.*, 2021)

2.4 Conceptos acerca de la antibioticoterapia en el paciente crítico

Los antibióticos betalactámicos en el contexto de sepsis o *shock* séptico presentan alteraciones farmacocinéticas que dan por resultado concentraciones subterapéuticas, la infusión intravenosa prolongada ya sea como una infusión

extendida, o sea que se lleve al menos la mitad del intervalo entre aplicaciones o una infusión continua resultan en concentraciones sostenidas que se alinean con la farmacocinética de esa medicación.(Evans *et al.*, 2021) Al menos dos metaanálisis reportan reducciones en la mortalidad a corto plazo con las infusiones de betalactámicos sin causas reacciones adversas importantes (Evans *et al.*, 2021).

En el estudio MERINO se comparó piperacilina-tazobactam con meropenem en bacteremias por *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* BLEE, en la que se dio una diferencia el riesgo de mortalidad de 8,6% en contra de piperacilina tazobactam.(Niederman *et al.*, 2021)

2.5 Fenómenos fisiopatológicos en la sepsis

Con la disminución del aporte de oxígeno tisular se inhibe la fosforilación oxidativa es decir el metabolismo del piruvato en el ciclo de Krebs y el metabolismo anaeróbico lo convierte en lactato a través de la vía de la enzima lactato deshidrogenasa; la disfunción hepática que se observa frecuentemente en pacientes con sepsis, reduce la capacidad para aclarar el lactato, lo que contribuye a incremento en concentraciones sanguíneas, sin embargo este factor por sí solo no da como resultado hiperlactatemia. (Vincent & Bakker, 2021) Adicionalmente los riñones también metabolizan el lactato pero en menor medida, por lo que la lesión renal no tiene mayor impacto en las concentraciones sanguíneas de lactato (Vincent & Bakker, 2021).

Los cambios metabólicos en sepsis como la inhibición de la piruvato deshidrogenasa y el incremento en la actividad de las NA/K ATPasa, dan como

resultado el aumento de las concentraciones de lactato a pesar de la disponibilidad adecuada del oxígeno a nivel tisular, otra causa por la que se encuentra aumentado el lactato en sepsis (Vincent & Bakker, 2021).

La concentración de lactato sanguíneo normal es de 1 mEq/l y un incremento a 1,5mEq/L o mayor es una señal de alarma, las mediciones de lactato en sangre son de mucha ayuda en sepsis y *shock*, proveen un marcador de la perfusión tisular alterada, en el *shock* séptico las concentraciones de lactato se encuentran por encima de un valor arbitrario de 2mEq/L (Vincent & Bakker, 2021).

Muchos mecanismos han sido relacionados con la vasoplejia inducida por sepsis incluyendo una liberación excesiva de vasodilatadores como el óxido nítrico y eicosanoides, una excesiva apertura de ATPasa sensible a potasio, reducida sensibilidad al calcio, reducida densidad de receptores alfa-1, deficiencia de vasopresina, y disfunción del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y sistema renina angiotensina-aldosterona (Lankadeva *et al.*, 2021).

Al menos un 15-20% de los pacientes con *shock* séptico no responden a dosis bajas o moderadas de norepinefrina, siendo la regulación a la baja de receptores un mecanismo importante de ausencia de respuesta adecuada a vasopresores adrenérgicos como noradrenalina y fenilefrina (Lankadeva *et al.*, 2021).

La hipotensión causada por sepsis aunada a disfunción microcirculatoria puede llevar a trastornos de perfusión y entrega de oxígeno a tejidos, la hipoperfusión de médula renal, hay un desequilibrio entre microcirculación durante el desarrollo de lesión renal aguda por sepsis, la hipoxia medular real disminuye el ATP debido a

una disfunción mitocondrial, lo que lleva a un círculo vicioso de pérdida de función renal (Lankadeva *et al.*, 2021).

La disfunción miocárdica ocurre en aproximadamente un 25% de los pacientes con sepsis severa y se caracteriza por una contractibilidad cardiaca anormal, disfunción diastólica y reducciones en el índice cardiaco fracción de eyección, los mecanismos que pueden contribuir a la disfunción miocárdica incluyen una activación excesiva y sostenida simpática, así como la inflamación, lo que deriva en alteración en la funcionalidad de los receptores β 1-adrenérgicos, canales de calcio voltaje dependientes, receptores de rianodina, resultan en calcio intracelular disminuido y menos formación de puentes cruzados de miosina (Lankadeva *et al.*, 2021).

2.6 Neurocognición en sepsis

El delirio asociado a sepsis es una manifestación frecuente en el paciente crítico, tiene una incidencia de 8% a 70% de acuerdo con los criterios que se utilice, y puede estar en un rango de ligera inatención o desorientación, agitación e somnolencia hasta una severa alteración del estado de conciencia que correlaciona con un aumento de mortalidad, a pesar de que no se conoce con detalle la fisiopatología del delirio inducido por sepsis se sabe que puede intervenir una disrupción de la membrana hematoencefálica, además de una activación de respuestas inmunes innatas en los órganos periventriculares como el área postrema, que conduce a infiltración de citocinas inflamatorias (TNF-alfa e IL-1B) y quimiocinas (CCL2) que en el cerebro llevan a producir expresión de receptores AMPA y NMD en las neuronas lo que da como consecuencia alteración en el proceso de cognición y comportamiento (Lankadeva *et al.*, 2021) .

La activación de la microglia puede amplificar la inflamación del sistema nervioso central al liberar óxido nítrico, prostaglandina E2, citoquinas y productos del oxígeno además de glutamato, llevando así a isquemia, hipoxia y apoptosis en regiones cerebrales susceptibles, que puede manifestarse como delirio (Lankadeva *et al.*, 2021).

CAPÍTULO 3: Lesión renal aguda en el paciente crítico

3.1 Frecuencia de lesión renal en paciente crítico

La lesión renal aguda complica al menos la mitad de los pacientes en unidades críticas y se da de manera más frecuente concomitante con sepsis, los sobrevivientes tienen más probabilidades de progresión a enfermedad renal crónica, proteinuria, eventos cardiovasculares, reducción en la calidad de vida; el riesgo de enfermedad renal crónica se asocia con la duración y la severidad de la lesión renal aguda, además la proteinuria post-LRA es per se un factor de riesgo independiente de severidad de la enfermedad renal crónica (Sohaney & Heung, 2021).

La lesión renal aguda es una complicación muy común en los pacientes hospitalizados y críticamente enfermos, esta incrementa de 6 a 8 veces la mortalidad intrahospitalaria e incrementa el riesgo 3 veces para enfermedad renal crónica, alrededor de un cuarto de los pacientes con lesión renal relacionada a sepsis requiere terapia de sustitución renal. Y se ha visto que la mortalidad a un año en personas que presentaron sepsis asociada a LRA es igual a las personas que presentaron sepsis sin LRA, lo que sugiere que el proceso fisiopatológico que desencadenó la lesión renal es reversible hasta cierto punto (Manrique-Caballero *et al.*, 2021).

3.2 Etiología de la lesión renal

Vista como un síndrome en el paciente crítico la lesión renal aguda comprende múltiples etiologías, incluye condiciones sistémicas que directa o indirectamente

afectan la perfusión de los riñones como estados de volumen efectivo disminuido, inflamación y sepsis, condiciones autoinmunes, glomerulonefritis, exposición a tóxicos así como trastornos obstructivos, estas condiciones con frecuencia coexisten en un mismo escenario (Verma & Kellum, 2021).

El bajo gasto cardiaco induce la activación del sistema simpático y el sistema renina-angiotensina-aldosterona e incrementa la liberación de vasopresina, llevando a vasoconstricción e hipoperfusión renal, en la insuficiencia cardiaca congestiva el incremento de la presión venosa central y la congestión venosa son factores adicionales que predisponen a lesión renal (Küllmar *et al.*, 2020).

La lesión renal aguda se asocia a varias complicaciones incluyendo el síndrome urémico, que consta de un estado de conciencia alterado, diátesis hemorrágica e incremento de la permeabilidad microvascular, alteraciones de la volemia, trastornos hidroelectrolíticos y de ácido base, que pueden llevar a arritmias cardíacas, debilidad muscular, inestabilidad hemodinámica así como sobrecarga de volumen, y además desencadenar edema intersticial e insuficiencia respiratoria como complicación en algunos pacientes (Verma & Kellum, 2021).

La diferenciación de etiología de lesión renal aguda ya sea por sepsis o por medio de contraste es importante debido a puede orientar hacia el tratamiento y el pronóstico de la función renal, y para esto se debe utilizar score de sedimento urinario para células del epitelio tubular y los cilindros (Manrique-Caballero *et al.*, 2021).

La LRA asociada a vancomicina ocurre más comúnmente en pacientes de alto riesgo, es decir, pacientes con enfermedad renal crónica subyacente, obesidad, con niveles séricos excesivos y duración prolongada de la antibioticoterapia, el uso en pacientes críticamente enfermos y cuando se combina con otros medicamentos como piperacilina-tazobactam y aminoglucósidos aumentan el daño al parénquima renal. La vancomicina se excreta principalmente renal y se cree que ingresa al espacio urinario por filtración glomerular y secreción tubular activa. El mecanismo de nefrotoxicidad asociada a la vancomicina no se conoce definitivamente, pero existen varias vías posibles de nefrotoxicidad, incluye inducción de estrés oxidativo, activación del complemento con lesión inflamatoria y daño mitocondrial, estas vías de lesión conducen principalmente a necrosis, lesión tubular aguda y nefritis tubulointersticial aguda que es otro mecanismo de lesión renal aguda inducida por vancomicina (Perazella, 2019).

3.3 Mecanismo de lesión

Aunque la hipoperfusión juega un papel en ciertos casos de lesión renal aguda, el concepto de hipoxia celular que lleva a necrosis (como necrosis tubular renal), ha sido puesto a prueba en algunos estudios en los que el flujo sanguíneo renal no se ha modificado durante la evolución clínica, lo que sugiere que hay otros mecanismos diferentes a la hipoperfusión que son partícipes en el proceso de lesión y que influyen de manera importante para establecer la *noxa* en el parénquima del riñón (Manrique-Caballero *et al.*, 2021).

La sepsis causa alteraciones en el flujo microcirculatorio caracterizado por un incremento en la heterogeneidad del flujo sanguíneo, hay una disminución de la

proporción de los capilares, estos cambios son independientes de los cambios en los parámetros macro hemodinámicos por lo que aun cuando el paciente curse con una presión media limítrofe normal el flujo puede encontrarse comprometido, está asociado con la disfunción orgánica y desde luego con peores desenlaces; los factores asociados a disfunción microcirculatoria son lesión endotelial, disfunción autonómica, inestabilidad hemodinámica, cambios en glucocálix, activación en las cascadas de coagulación, se produce un aumento en adhesión plaquetaria y *rolling* leucocitario, reducción de la velocidad del flujo y formación de microtrombos, que individualmente o en conjunto producen una disfunción del flujo renal (Manrique-Caballero *et al.*, 2021).

En la sepsis la tasa de filtración glomerular es afectada por al menos 2 mecanismos, el primero es la constricción de la arteriola aferente y la dilatación de la arteriola eferente por lo que hay un descenso en la presión hidrostática glomerular y por lo tanto de la tasa de filtración glomerular; segundo la constricción de la arteria aferente produce un *shunt* en el cual el flujo se dirige a capilares extraglomerulares, no pasan por el glomérulo y disminuye la filtración glomerular (Manrique-Caballero *et al.*, 2021) .

Desde el punto de vista inmunológico hay fenómenos que ocurren durante la lesión renal entre estos se involucran los PAMP (patrón molecular asociado a patógenos) y los DAMP (patrones moleculares asociados al daño) que se unen a los receptores de reconocimiento de patrones (PRR) expresados en la superficie de las células inmunitarias innatas, las células endoteliales y los células del epitelio tubular renal, lo que inicia una cascada de señales que aumenta la síntesis de citocinas

proinflamatorias, especies reactivas de oxígeno, estrés oxidativo y activación endotelial por la regulación positiva de óxido nítrico y óxido nítrico sintasa (iNOS), se sugiere que las células epiteliales tubulares también están expuestas a los mediadores inflamatorios presentes en la circulación peritubular, se produce daño mediante estrés oxidativo y especies reactivas del oxígeno (Manrique-Caballero *et al.*, 2021).

La disfunción capilar peritubular resulta en una pérdida de la tasa de filtración glomerular a través de la retroalimentación túbulo-glomerular al incrementar la concentración de cloro no reabsorbible en la mácula densa, esto genera un decremento en el gasto urinario y en la filtración glomerular y un aumento de la creatinina sérica (Manrique-Caballero *et al.*, 2021).

Durante este proceso de lesión se da una reprogramación metabólica que actúa como una defensa de las células, que se basan en repriorizar el gasto energético. Durante la lesión renal las células epiteliales tubulares cambian de fosforilación oxidativa a la glucólisis aeróbica, se produce un regulación a la baja de transportadores iónicos en la célula epiteliales tubulares y en la interrupción del transporte iónico tubular, sacrificando así funciones no vitales para la supervivencia celular (Manrique-Caballero *et al.*, 2021).

3.4 Reserva renal

El concepto de reserva funcional renal se refiere a la capacidad normal del riñón para incrementar su filtración a respuesta de algún desencadenante como una carga de proteínas, la diferencia entre el valor de creatinina de base y la filtración

estimulada por proteínas se ha llamado reserva funcional renal. En individuos sanos la tasa de filtración glomerular después de una carga de proteínas es de 6 a 40% con una media en 26%, los riñones no operan a su capacidad máxima de filtración sino aproximadamente a un 75% del máximo de tasa de filtración glomerular (Fuhrman, 2021).

El mecanismo más aceptado de la respuesta renal a la carga de proteínas involucra mediadores humorales y ajustes en la retroalimentación túbulo-glomerular, el proceso puede variar de acuerdo con el proceso patológico de fondo (Fuhrman, 2021).

3.5 Asociación con riesgo cardiovascular

El riesgo para eventos cardiovasculares y mortalidad de origen cardiovascular posterior al episodio de lesión renal aguda aún tiene un mecanismo que no se ha comprendido del todo, aunque se han propuesto como factores el estado inflamatorio post-LRA, la activación neurohormonal (incluyendo el sistema simpático y el eje renina angiotensina-aldosterona) y la expansión de volumen, en estos pacientes la asociación más fuerte es con insuficiencia cardíaca congestiva (Sohaney & Heung, 2021).

La alta mortalidad a corto plazo de los pacientes con LRA con enfermedad crítica se acerca a 50%-60% y los sobrevivientes continúan enfrentando una alta mortalidad a largo plazo, de hecho se sabe que los paciente con LRA tienen mayor mortalidad a 6 meses que pacientes con ERC por diabetes (Sohaney & Heung, 2021).

3.6 Evaluación de lesión renal

Uno de los puntos en contra del uso del SOFA en sepsis es que no reconoce la lesión renal como aguda o crónica sobreagudizada, cosa que los criterios de KDIGO vienen a subsanar, además el gasto urinario es más sensible para detectar lesión renal que una única medición de creatinina, y puede ser detectada tan temprano como 3 a 5 horas, el monitoreo riguroso del gasto urinario se asocia a una mejoría en la supervivencia (Evans *et al.*, 2021).

La creatinina como marcador tiene un retraso en la elevación que puede ir de 24 a 48 horas desde el establecimiento de la lesión renal, no es suficientemente sensible para detectar la lesión renal cuando las nefronas comprometidas son menos de un 50% en una persona previamente normal, la excreción tubular de creatinina cada vez es mayor lo contrario de lo que ocurre con la filtración glomerular por lo que el acumulo de la creatinina no es lineal a la filtración glomerular (Manrique-Caballero *et al.*, 2021).

Adicionalmente la disminución en la perfusión del músculo esquelético puede llevar a producción disminuida de creatinina que genera una representación infravalorada de la filtración glomerular y de lesión tubular (Manrique-Caballero *et al.*, 2021).

La creatinina no es específica de la lesión renal esta se puede alterar con medicamentos que presentan bloqueo de la secreción tubular de creatinina por ejemplo trimetoprim o cimetidina y rabdomiólisis. En otros escenarios se podría subestimar la reducción de la tasa de filtración glomerular por ejemplo en la masa muscular disminuida, un pobre estatus nutricional, efecto dilucional en la sobre

carga de volumen e hiperbilirrubinemia; la sepsis una causa importante de LRA reduce la producción energética y disminuye la perfusión muscular, lo que puede explicar la detección tardía en de LRA en sepsis (Kulvichit *et al.*, 2021).

El gasto urinario puede persistir hasta que la TFG casi cesa en la LRA no oligúrica, como en la lesión renal producida por nefrotóxicos o en leptospirosis. El gasto urinario ajustado a peso en pacientes obesos puede llevar a confusiones y realizar sobrediagnóstico en pacientes obesos por lo que es mejor valorar el gasto urinario con el peso ideal del paciente (Kulvichit *et al.*, 2021).

En el paciente crítico las soluciones de escogencia son las soluciones balanceadas de cristaloides, estudios como SALT-ED y SMART, revelan que soluciones balanceadas tienen un efecto protector renal y contra eventos adversos mayores renales a 30 días (Manrique-Caballero *et al.*, 2021).

A pesar de brindar nefroprotección la fluidoterapia debe ser monitorizada de cerca, el líquido combinado con la administración de antibióticos, vasopresores y nutrición generalmente hacen que una persona en estado crítico gane más de 5 a 6 L de exceso de líquido por día (Colbert & Szerlip, 2019).

Un estudio cruzado múltiple aleatorizado por conglomerados publicado recientemente entre 7942 pacientes críticamente enfermos indicó que el uso de cristaloides balanceados resultó en tasas más bajas de TSR o disfunción renal persistente dentro de los 30 días, por que actualmente se recomienda (Küllmar *et al.*, 2020).

Como resultado de una mejor comprensión de la fisiopatología de la lesión renal, se han identificado una variedad de vías cruciales como la hemodinámica renal, el estrés oxidativo y mitocondrial, el metabolismo y reparación celular, la inflamación y la apoptosis, que posteriormente puede ser blanco de alguna terapia futura (Ostermann, 2020).

3.7 Terapia de sustitución renal

El inicio de la terapia de sustitución renal se debe implementar cuando las demandas metabólicas y de fluidos de un paciente exceden la capacidad de los riñones durante un episodio de LRA (Bagshaw & Wald, 2021).

En pacientes críticamente enfermos con complicaciones de la lesión renal aguda que son refractarias al tratamiento médico tales como hiperkalemia, acidemia, sobrecarga de volumen; hay poca discrepancia en la necesidad de inicio de terapia de sustitución renal, cuando estas indicaciones no están presentes la terapia de sustitución renal se inicia en respuesta a tendencias de la enfermedad, disfunción de otros órganos, junto con la percepción la opinión y experiencia del médico tratante ya se anticipación de empeoramiento o baja probabilidad de recuperación renal (Bagshaw & Wald, 2021).

La finalidad es lograr y mantener equilibrio de líquidos, electrolitos, ácido-base, y homeostasis metabólica de solutos para facilitar medidas de soporte vital como nutrición, medicación parenteral, ingesta obligatoria de líquidos y transfusiones de hemoderivados (Bagshaw & Wald, 2021).

Al iniciar la terapia de sustitución renal de manera más expedita se puede facilitar una corrección más rápida de los trastornos electrolíticos, ácido-base y el control de la uremia, así como mejorar la sobrecarga hídrica, y puede facilitar el destete de la ventilación mecánica. El papel del KRT para modular la inflamación y la función inmune en estados sépticos y otros estados sigue siendo controvertido (Bagshaw & Wald, 2021).

Tabla 5

Indicaciones relativas y absolutas y contraindicaciones para el inicio de terapia de sustitución renal en pacientes críticamente enfermos con lesión renal aguda

| | |
|--|--|
| <i>Indicaciones urgentes</i> | Hiperkalemia refractaria mayor a 6mmol/L, incrementando rápidamente o cardiotoxicidad |
| | Acidemia refractaria y acidosis metabólica(pH menor a 7,2 y niveles de bicarbonato menores de 12 mE/l a pesar de pCO ₂ bajo o normal |
| | Hipoxemia refractaria |
| | Síntomas atribuibles a uremia |
| | Sobredosis o intoxicación por medicamento o tóxico dializable. |
| | <i>Indicaciones relativas</i> |
| Reserva fisiológica limitada incapaz de tolerar las consecuencias de LRA | |
| Disfunción orgánica agravada por la sobrecarga de volumen | |
| Sobrecarga de volumen anticipada (síndrome de lisis tumoral, rabdomiólisis, hemólisis intravascular) | |
| Necesidad de administración de grandes volúmenes de líquidos. | |
| Severidad de la enfermedad de fondo | |
| Acumulación de tóxicos o venenos que pueden ser removidos en terapia de reemplazo renal(como salicilatos, etilenglicol, metanol y metformina) | |
| <i>Contraindicaciones relativas</i> | Pronóstico reservado |
| | Paciente en cuidados paliativos o cerca del final de la vida |
| | Función renal no recuperable y no candidato a diálisis crónica |

Tomado de (Bagshaw & Wald, 2021)

El estudio STARRT-AKI proporciona evidencia convincente de que una actitud expectante para iniciar terapia de sustitución renal, caracterizada por una espera vigilante e iniciar cuando se enfrenta a complicaciones de la lesión renal aguda que empeoran, persisten o son refractarias desde el punto de vista médico, debe recomendarse ahora como el estándar de atención y adoptarse un enfoque conservador para iniciar la TSR, esto respaldado por evidencia de alta calidad y debe recomendarse en práctica clínica actual (Bagshaw & Wald, 2021).

El manejo expectante puede practicarse por un período de hasta 72 h, mientras que al mismo tiempo se asegura que las condiciones se optimizan para brindar la mejor oportunidad de recuperación renal. A pesar de la claridad obtenida en los estudios, todavía se requiere un juicio clínico para adaptar las decisiones de TSR en casos individuales (Cove *et al.*, 2021).

Capítulo 4: Ventilación mecánica

4.1 Inicio de soporte ventilatorio

La decisión de iniciar soporte ventilatorio mecánico es multifactorial, y se tiene que tomar en consideración el nivel de hipoxemia el bien conocido PAFI (PaO_2 / FiO_2), el grado de hipercapnia del paciente, el estado neurológico, el estado hemodinámico, la capacidad para proteger la vía aérea, disfunción cardiaca derecha y eventuales procedimientos que vaya a requerir el paciente. El mejor momento para la intubación endotraqueal no ha se determinado consistentemente (Tavazzi, 2021).

No hay datos sobre la mejor estrategia ventilatoria en pacientes con *shock* cardiogénico sino que se han extrapolado datos de otros estudios adicionales, en un ensayo de ventilación protectora en pacientes sin SDRA evaluó a 961 pacientes intubados sin SDRA, de los cuales entre el 3 y el 6% de los pacientes tenían insuficiencia cardíaca, no demostraron diferencias en la mortalidad, estancia en la unidad o complicaciones del ventilador al comparar el volumen corriente bajo (4-6 ml / kg) con volumen tidal intermedio (10 ml / kg) (Tavazzi, 2021).

Al iniciar la ventilación mecánica en un paciente con *shock* cardiogénico se debe pensar en las condiciones fisiopatológicas que desencadenaron el *shock*, por ejemplo pacientes con disfunción del ventrículo derecho (dependiente de la precarga como taponamiento cardiaco, hipovolemia, constricción), se debe titular el PEEP para evitar un mayor empeoramiento hemodinámico relacionado con una reducción del retorno venoso o un aumento de la poscarga del ventrículo derecho.

Se debe preferir el mínimo de PEEP con el objetivo de mantener una adecuada saturación de O₂ y prevenir la atelectasia; por otra parte en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo el nivel de PEEP puede iniciarse en 5-10 cmH₂O y aumentarse según sea necesario con una estrecha monitorización del intercambio gaseoso, la hemodinámica, gasto cardiaco y presión arterial media, adicionalmente el pocus también, para controlar el reclutamiento pulmonar y evitar la hiperinsuflación (Tavazzi, 2021).

Tabla 6

Ajuste de ventilación mecánica

Titular FiO₂ para saturaciones mayores de 94%

Volumen tidal 6-8 ml/kg

Presión *plateau* menor de 27 cm H₂O

***Driving Pressure* menor de 15 cm H₂O**

Frecuencia respiratoria 10-20 resp/minuto

PEPP (de acuerdo con precarga o poscarga, taponamiento, función ventricular izquierda y derecha)

Tomado de (Tavazzi, 2021)

Tomando en cuenta el contexto de sepsis en la ventilación mecánica, según los datos del estudio PEVENT, que no evidenció superioridad de volúmenes tidales bajos con respecto a los altos en *shock* séptico sin SDRA, se debe tener cuidado de la aplicación de ventilación protectora en paciente con sepsis sin SDRA debido al riesgo en el escenario de acidosis metabólica (Maccagnan Pinheiro Besen *et al.*, 2021).

La ventilación mecánica en el *shock* séptico con SDRA siempre debe ir dirigida a volúmenes tidales bajos de 4ml a 8 ml por kilogramo, con presiones plateau menores a 30 cmH₂O, esta estrategia requiere un aumento de la frecuencia respiratoria de 25 a 30 respiraciones por minuto para mantener los volúmenes y evitar la acidosis respiratoria (Maccagnan Pinheiro Besen *et al.*, 2021).

Para aquellos pacientes con un PAFI mayor a 150 y con requerimientos de FiO₂ mayores de 60%, el pronóstico temprano por más de 16 horas al día está recomendado (Maccagnan Pinheiro Besen *et al.*, 2021)

El *driving pressure* se ha convertido en uno de los blancos para protección ventilatoria desde el reanálisis del estudio SRA, se puede disminuir titulando el PEEP mientras se mantiene el volumen tidal, o bien disminuyendo el volumen tidal usando como guía el *driving pressure* en lugar del pH sanguíneo, sin embargo uno de los efectos adversos del utilizar el *driving pressure* como guía es el incremento de frecuencia respiratoria sin asegurarse de compensar la elevación de PCO₂ (Maccagnan Pinheiro Besen *et al.*, 2021).

4.2 Estrategias para un destete exitoso

Estrategias ventilatorias

Se ha visto un beneficio al plantear estrategias ventilatorias con miras a una posible extubación a corto plazo en el paciente que lo amerite, entre las cuales se menciona una reducción progresiva en el nivel de asistencia de presión soporte, periodos cada vez más largos de prueba de ventilación espontánea, utilización de modo

ventilatorio SIMV, modo NAVA, ventilación no invasiva y alto flujo (Ambrosino & Vitacca, 2018).

Protocolos de destete

Las últimas guías de la Sociedad Respiratoria Europea y Sociedad Americana Torácica sugieren que la ventilación no invasiva debe facilitar el destete de ventilación mecánica en paciente con falla respiratoria hipercápnica solo en centros con adecuada experiencia, no debe usarse en paciente con falla respiratoria ya establecida post extubación, y debe utilizarse para prevenir la falla respiratoria aguda postextubación en pacientes de alto riesgo de presentarla. El uso de alto flujo comparado con terapia de oxígeno tradicional mostró una reducción del riesgo de reintubación, dentro de las siguientes 72 horas en pacientes con bajo riesgo de reintubación, entre los pacientes con alto riesgo de reintubación el alto flujo no fue inferior a ventilación no invasiva. Los protocolos de destete disminuyen el tiempo para desacostumbrar el paciente independientemente del modo ventilatorio usado y las guías del CHEST recomiendan los protocolos de liberación del ventilador en el manejo de pacientes ventilados con más de 24h de ventilación mecánica (Ambrosino & Vitacca, 2018).

Fisioterapia y movilización temprana

Hasta un 25% de los pacientes con ventilación mecánica prolongada desarrollan polineuropatías del paciente crítico, se ven afectadas la masa muscular, la fuerza la eficiencia aeróbica, se da un cambio de la composición de las fibras musculares que van de fibras IIa a fibras IIb; este proceso ocurre muy temprano involucrando de

manera más intensa músculos de la pantorrilla y músculos antigravedad, lo que empeora la morbilidad aguda y la mortalidad (Ambrosino & Vitacca, 2018).

Las guías ATS/CHEST recomiendan protocolos de movilización temprana en pacientes de más de 24 h con ventilación mecánica, no hay superioridad entre un protocolo sobre otro, lo que cuenta es el inicio de la rehabilitación en estos pacientes (Ambrosino & Vitacca, 2018).

La traqueostomía temprana no parece mejorar el tiempo de ventilación mecánica, estadía hospitalaria, mortalidad y tasas de complicaciones infecciosas, y por otra parte para una decanulación exitosa debe estar presente un estado de conciencia adecuado, la deglución y el reflejo protector de tos son los requerimientos mínimos que deben de estar presentes (Ambrosino & Vitacca, 2018).

4.3 Asincronías

La asincronía paciente-ventilador (PVA) se encuentra muy frecuentemente durante la ventilación mecánica de pacientes críticos, en un estudio de cohorte retrospectivo de un centro de todos los pacientes adultos en estado crítico sometidos a ventilación mecánica invasiva durante ≥ 12 h, se produjo un 24% de episodios de asincronías en estos pacientes. El doble disparo (13%) fue el más común de las asincronías, y esta se encuentra asociada a un historial de tabaquismo, la neumonía, sepsis o SDRA se encontraron involucrados como factores de riesgo. En comparación con la ventilación controlada por volumen, la ventilación controlada por presión disminuyó la aparición de eventos, el número de asincronías así como el doble disparo y asincronía de flujo insuficiente, se asociaron con peores resultados y más

días de hospitalización. El doble disparo y la asincronía de flujo insuficiente son las asincronías más comunes entre los pacientes críticamente enfermos con ventilación mecánica (Zhou *et al.*, 2021).

Esta asíncrona del paciente ventilado se ha asociado con varios fenómenos indeseables como disnea, mayor duración de la ventilación mecánica, aumento de la necesidad de sedantes y paralizantes, necesidad de traqueotomía, lesión del músculo respiratorio; dada la gran variabilidad de las asincronías, el problema suele estar infradiagnosticado debido a la dificultad en su reconocimiento (Casagrande *et al.*, 2021).

4.4 Complicaciones

La ventilación con presión positiva tiene sus riesgos la aplicación de altos volúmenes y presiones puede resultar en sobredistensión, causando daño alveolar y produce respuesta inflamatoria, lleva a edema alveolar e intersticial, lo que se conoce como lesión pulmonar inducida por ventilador (VILI) que se debe a presiones transpulmonares elevadas (barotrauma) y/o volúmenes pulmonares elevados (volutrauma). La presión máxima que es la medida durante la inspiración traduce la resistencia de las vías respiratorias. La presión de meseta refleja la distensibilidad pulmonar durante VMA parámetro importante para evitar lesión en el paciente ventilado (Farrell & Curley, 2021).

Si la presión máxima es alta y la presión de meseta es normal, indica que hay una alta resistencia de las vías respiratorias. Si tanto la presión máxima como la de meseta son altas, indica una distensibilidad reducida, por ejemplo, causada por

edema pulmonar, síndrome de distrés respiratorio o aumento de la distensión abdominal. La presión de meseta es indicador de la presión alveolar y las presiones de meseta por debajo de 30 cmH₂O se consideran aceptables. Una tercera forma de VILI, conocida como atelectrauma, es causada por lesión por cizallamiento de los alvéolos que se abren y cierran con frecuencia, el PEEP es una medida protectora de atelectrauma (Farrell & Curley, 2021).

Se llama estrés pulmonar global excesivo cuando los esfuerzos respiratorios del paciente pueden aumentar el volumen corriente y la presión transpulmonar por encima de los límites seguros cuando el impulso respiratorio está elevado (Bertoni *et al.*, 2020).

El miotrauma en el diafragma puede ser producido por múltiples factores, en ellos la descarga excesiva se da una sobreasistencia de la ventilación mecánica y la supresión del impulso respiratorio por la sedación conduce a una atrofia aguda por desuso y debilidad del diafragma (Bertoni *et al.*, 2020).

La carga concéntrica excesiva es otra forma de generar miotrauma, se da por un esfuerzo inspiratorio mayor del paciente, las asincronías y la falta de asistencia, las contracciones concéntricas vigorosas provocan una alta tensión muscular que resulta en inflamación muscular, proteólisis, daño miofibrilar y alteraciones del sarcolema (Bertoni *et al.*, 2020).

Así mismo el mecanismo de carga excéntrica influye en el miotrauma, las contracciones excéntricas ocurren cuando un músculo genera tensión contráctil mientras se alarga (en lugar de acortarse con un PEEP baja y una reducción

excesiva del volumen pulmonar al final de la espiración, el diafragma se contrae incluso cuando se alarga durante la fase espiratoria, además formas específicas de disincronía (activación inversa, ciclos cortos, esfuerzo ineficaz) pueden generar contracciones excéntricas (Bertoni et al., 2020).

El PEEP excesivo la evidencia experimental preliminar sugiere que mantener el diafragma a una longitud más corta con el uso de una PEEP excesiva puede hacer atrofia longitudinal, lo que perjudica el rendimiento del diafragma (Bertoni *et al.*, 2020).

La frecuencia respiratoria es un parámetro de la ventilación mecánica que puede dañar al paciente, estos efectos nocivos pueden ser separados en dos tipos, el primero es la frecuencia respiratoria por sí misma, que puede promover VILI, hiperinsuflación dinámica, esfuerzos ineficaces o alcalosis respiratoria, además puede interpretarse falsamente como angustia, retrasando el proceso de destete, la segunda categoría incluye casos en los que la frecuencia respiratoria permanece relativamente inactiva mientras se realizan cambios en la configuración del ventilador tratan de estimular la respiración espontánea, esto ocurre solo durante la ventilación asistida, la frecuencia respiratoria responde mal a la retroalimentación química, una alta asistencia da como resultado esfuerzos inspiratorios débiles, lo que va a desembocar en esfuerzos ineficaces, respiración periódica y atrofia diafragmática (Akoumianaki *et al.*, 2019).

Después de 24 horas de ventilación mecánica, el 64% de los pacientes presenta debilidad del diafragma. Un esfuerzo deficiente del diafragma como resultado de la

parálisis o la sedación provoca atrofia, mientras que demasiado trabajo del músculo del diafragma puede provocar una lesión inducida por la carga (Ramsay, 2021).

La prevención del miotrauma del diafragma durante la ventilación se reconoce como una prioridad en la ventilación mecánica, con el potencial de mejorar sustancialmente los resultados de los pacientes. Una estrategia racional de ventilación protectora del diafragma debe evitar los efectos nocivos del esfuerzo inspiratorio tanto excesivo como insuficiente (Schepens *et al.*, 2019).

CAPITULO 5: Síndrome de distrés respiratorio agudo

5.1 Definición

El síndrome de distrés respiratorio se puede describir como una lesión pulmonar inflamatoria asociada a filtración vascular, llenado alveolar e hipoxia (Kotas & Thompson, 2021).

Este síndrome de distrés respiratorio agudo se deriva de una permeabilidad a líquidos y proteínas en el endotelio pulmonar, que produce edema intersticial pulmonar, se incrementa la permeabilidad alveolo-capilar que resulta en acumulación de líquido, proteínas, neutrófilos y eritrocitos; dentro de esta entidad la excreción deficiente de CO₂ es un componente importante, que resulta en una ventilación volumen minuto aumentada asociada a un aumento en espacio muerto pulmonar; tanto esta elevación de espacio muerto como la compliancia son predictores independientes de mortalidad (Matthay *et al.*, 2018).

Como resultado de esta lesión se produce una hipoxemia profunda, disminución de la distensibilidad pulmonar, un aumento de los *shunt* intrapulmonares y del espacio muerto (Papazian *et al.*, 2019).

De acuerdo con el protocolo de Berlín la definición consenso para el diagnóstico requiere opacidades bilaterales en el estudio de imágenes de tórax que se desarrollaron en 7 días, no explicada completamente por falla cardiaca izquierda, sobrecarga de volumen, derrame pleural, colapso o nódulos, y que resulta en hipoxemia definida como una PAFI de 300 o menos a un PEEP no menor a 5 cm-H₂O, histológicamente se observa daño alveolar difuso que se caracteriza por

hinchazón y necrosis de las células epiteliales por la formación de la membrana hialina, luego por la hiperplasia de neumocitos tipo II, fibrosis y finalmente resolución (Kotas & Thompson, 2021).

El protocolo de Berlín redefinió el SDRA utilizando 3 categorías (leve, moderada y grave) para clasificar a los pacientes según el grado de hipoxemia (Lee *et al.*, 2021).

Aunque no hay una terapia farmacológica definida, muchos estudios recalcan la importancia de un adecuado soporte específico para distrés que puede sustancialmente mejorar los resultados (Kotas & Thompson, 2021).

Cuando todos los criterios de síndrome de distrés respiratorio agudo se cumplen, solo el 34% de los pacientes es identificado con esta entidad, lo que sugiere un retraso en el tratamiento y particularmente en la ventilación mecánica lo que acarrea peor pronóstico y más complicaciones en el paciente (Papazian *et al.*, 2019).

5.2 Etiología

Las causas usuales de este síndrome son neumonía, sepsis de foco no pulmonar, aspiración, trauma, inhalación de tóxicos humo, pancreatitis, las causas menos frecuentes son infecciones raras, lesión pulmonar inducida por medicamentos, lesión pulmonar intersticial (neumonía aguda eosinofílica, neumonía organizativa criptogénica) hemorragia alveolar difusa o vasculitis, malignidad o proteinosis alveolar pulmonar (Kotas & Thompson, 2021).

La neumonía es una de las patologías más comunes que producen distrés respiratorio que va desde un 27% a un 59% de pacientes con distrés dependiendo

del estudio; y de un 37% a un 5% de pacientes distresados se complican con neumonías asociadas a ventilación (Kotas & Thompson, 2021).

Fenotipos de en el síndrome de distrés respiratorio agudo

Los fenotipos hipoinflamatorio e hiperinflamatorio se derivaron de un análisis secundario de 2 grandes estudios controlados y aleatorizados de SDRA, conocidos como ARMA y ALVEOLI y demostraron diferentes efectos del tratamiento en la mortalidad, diferencias en los días sin ventilador y diferencias en los días sin falla orgánica cuando se expusieron a diferentes estrategias de ventilación (Lee *et al.*, 2021).

El subfenotipo de distrés hiperinflamatorio se caracteriza por mayores concentraciones plasmáticas de biomarcadores inflamatorios, mayor uso de vasopresores, menores concentraciones de bicarbonato sérico, más prevalencia de sepsis cuando se compara con un subfenotipo hipoinflamatorio, este subfenotipo hiperinflamatorio tiene más alta mortalidad y diferentes respuestas al PEEP y manejo de fluidos (Meyer *et al.*, 2021a).

Estos dos subfenotipos se pueden distinguir con un modelo de tres variables IL-8 o IL6, bicarbonato y el receptor soluble de TNF-1 (Meyer *et al.*, 2021a).

5.3 Ventilación mecánica protectora

Un volumen tidal alrededor de 6 ml/kg de peso corporal predicho debe ser usado como primera aproximación en pacientes con SDRA, en ausencia de acidosis metabólica, incluyendo aquellos con un cuadro leve, esto para reducir mortalidad, con el fin de controlar incrementos de PCO₂ deletéreos se debe ajustar una

frecuencia respiratoria entre 25 y 30 respiraciones por minuto inicialmente, sin embargo a frecuencias muy elevadas se tiene el riesgo de hiperinsuflación dinámica, una PCO_2 menor a 50 mmHg por lo general es aceptable según lo describe la literatura en el manejo de estos pacientes (Papazian *et al.*, 2019).

El volumen tidal entregado induce un incremento de PEEP, lo que requiere monitorización de presión *plateau*, la cual debe encontrarse menor a 30 cmH₂O, se debe estar atento a los riesgos potenciales de volúmenes tidales bajos como disincronías y doble disparo que como anteriormente se comentó son frecuentes en los pacientes (Papazian *et al.*, 2019).

El PEEP es un componente esencial en el manejo de SDRA, y el valor de este debe ser mayor de 5 en todos los pacientes con SDRA, se debe reservar PEEP altos para pacientes que mejoran la oxigenación sin un marcado deterioro de la distensibilidad del sistema respiratorio o estado hemodinámico, los ajustes del PEEP deben ser individualizados, el efecto del PEEP es un adecuado reclutamiento alveolar, que por una parte disminuye el *shunt* intrapulmonar lo que mejora la oxigenación arterial y por otra parte disminuye el parénquima pulmonar expuesto a cierre y apertura lo que reduce el riesgo de VILI, por otra parte los efectos deletéreos de un PEEP elevado son un aumento del volumen pulmonar al final de la inspiración que aumenta el volutrauma y causa un empeoramiento hemodinámico al reducir la precarga y aumentar la postcarga ventricular derecha (Papazian *et al.*, 2019).

Un bloqueador neuromuscular debe iniciarse en pacientes con síndrome de distrés respiratorio con una PAFI menor de 150 mmHg para reducir la mortalidad, y debe ser administrado en infusión continua tempranamente, en las primeras 48 horas del

inicio del cuadro y no prolongarse a más de 48 horas de infusión (Papazian *et al.*, 2019).

La posición en decúbito prono debe considerarse para pacientes que cumplen con los criterios de PAFI menor de 150 y sin contraindicaciones, los mecanismos por los cuales brindan beneficio al paciente son una disminución de la distribución diferencial de la ventilación entre las regiones pulmonar ventral y caudal, y el cambio de la distribución de densidad del pulmón edematoso (Meyer *et al.*, 2021).

Aunque ningún estudio prospectivo ha evidenciado reducción en la mortalidad, se sugiere que el manejo conservador de líquidos mejora los resultados relacionados con estadía en unidades de cuidado intensivo y días sin ventilación (Lee *et al.*, 2021).

La *driving pressure* es la variable independiente más asociada con la supervivencia en diferentes estudios de SDRA, otras variables como la disminución del volumen tidal y los aumentos del PEEP solo demostraron beneficios si se asocian con disminuciones en el *driving pressure*. Hay mayor supervivencia cuando la *driving pressure* fue menor de 13 cm H₂O en el día 1 de la ventilación mecánica (Coleman & Aldrich, 2021).

5.4 Sobreinfección en el paciente ventilado

Las sobreinfecciones pulmonares de los pacientes con SDRA tienen un impacto considerable en el pronóstico, su aparición se ve favorecida por la alteración de las defensas inmunitarias locales y sistémicas. El mal resultado del SDRA con infecciones probablemente estén relacionadas con la falta de métodos de

diagnóstico temprano precisos y las dificultades para optimizar la terapia (Luyt *et al.*, 2020).

CAPITULO 6: Nutrición del paciente crítico

La desnutrición en pacientes críticamente enfermos se asocia con peores resultados, cicatrización deficiente, tasas más altas de infecciones nosocomiales y mortalidad. El estado nutricional está influenciado tanto por la inanición, así como también por la gravedad de los procesos subyacentes. Hay una marcada respuesta catabólica que conduce a una rápida pérdida de masa magra predominantemente y no de las reservas de grasa en el paciente (Ambrosino & Vitacca, 2018).

Así mismo la desnutrición adquirida durante la estancia en la unidad de pacientes críticos se asocia con malos desenlaces como estancia prolongada, una mayor incidencia de complicaciones, y en última instancia, un aumento de la mortalidad (Rougier *et al.*, 2021).

La pérdida de masa muscular se da a raíz del estado catabólico en que se encuentran los pacientes críticos, y la reconstrucción del músculo requerirá una ingesta adecuada con aporte óptimo de energía y proteínas, esto es de importancia principalmente en pacientes con estadías prolongadas, para quienes el apoyo y la rehabilitación nutricionales toman un papel muy relevante (Rougier *et al.*, 2021).

A ciencia cierta se desconoce cuánto es el periodo de inanición en un paciente con enfermedad crítica antes de observar consecuencias deletéreas, la mayoría de las guías concuerdan que se debe de iniciar lo antes que se pueda el aporte nutricional durante la primera semana de enfermedad (Chowdhury & Lobaz, 2019).

En el transcurso de la enfermedad aguda, el objetivo es proveer el gasto energético del paciente, disminuyendo así el balance energético negativo, con respecto a esto

los pacientes deben recibir 25 kcal/ kg/ día de alimento, aumentando el aporte hasta alcanzar el objetivo durante 2-3 días (Chowdhury & Lobaz, 2019).

Los cambios metabólicos que ocurren a través de la enfermedad crítica son diversos y complejos, uno de los cambios más significativos en la nutrición de cuidados críticos es el enfoque de la terapia de nutrición médica de acuerdo con la fase de la enfermedad crítica, definidas por primera vez en una guía de la Sociedad Europea de Nutrición y Metabolismo Parenteral y Enteral, las fases han propuestas son: Aguda temprano (días 1-2), aguda tardía (días 3 a 7) y recuperación (> 7 días). La producción de calorías endógenas no puede ser suprimida, incluso con el suministro de fuentes exógenas, sino que conducirá a una sobrealimentación (Ridley, 2021).

Los estudios tanto ESPEN como el estudio ASPEN recomiendan que la nutrición enteral debe comenzar dentro de las 48 h del ingreso en la unidad, preferiblemente una vez que se logre la estabilidad hemodinámica del paciente crítico (Chowdhury & Lobaz, 2019).

La alimentación temprana se considera como el inicio tan pronto como se pueda dentro de las primeras 48 h y hay dos enfoques de alimentación el enfoque conocido como trófico (aumentando de 10 a 20 ml/h, 1 kcal/ml) o la alimentación completa, se ha encontrado que la alimentación trófica es segura, con menos complicaciones gastrointestinales y se recomienda hasta 6 días después del ingreso hospitalario (Chowdhury & Lobaz, 2019).

La nutrición enteral debe administrarse al estómago a través de una sonda nasogástrica, cabe señalar que no hay evidencia de que la alimentación postpilórica

sea superior a la alimentación nasogástrica; adicionalmente la alimentación postpilórica es más compleja y además requiere la participación de radiología o gastroenterología en caso de colocación inicial o reacomodo de la sonda nasoyeyunal. En pacientes con alto riesgo de aspiración pulmonar, cambiar de alimentación en bolo a alimentación continua puede ser más seguro; y la alimentación postpilórica puede estar indicada si el cambio a alimentación continua falla. La administración temprana de fármacos procinéticos en aquellos pacientes en riesgo puede reducir la aspiración, la eritromicina es el medicamento de primera línea, con metoclopramida como segunda línea de tratamiento en estos casos (Chowdhury & Lobaz, 2019).

Los residuos gástricos menores de 500 ml no se correlacionan con el riesgo de broncospración por lo que esta se debe detener solo en caso de cifras mayores, además la nutrición enteral no debe detenerse debido a diarrea, a menos que no se encuentre otra etiología a la que se pueda achacar esta (Chowdhury & Lobaz, 2019).

En general se recomienda la estabilidad hemodinámica del paciente para iniciar la nutrición, la capacidad de alimentarse se ve obstaculizada por la hipoperfusión gástrica es esta condición (McKeever *et al.*, 2021).

Importante hacer notar que en los estudios en los que los pacientes con una enfermedad crítica recibieron un mayor aporte calórico tuvieron una mayor mortalidad en comparación con aquellos con menor exposición calórica, por lo que la sobrealimentación resulta deletérea en los pacientes críticos (McKeever *et al.*, 2021).

El organismo humano pierde el apetito durante los episodios de enfermedad intensa, esto como respuesta a los cambios hormonales adaptativos. La grelina, la cual es una hormona estimulante del apetito, disminuye en los pacientes críticos, mientras que el péptido YY, una hormona supresora del apetito generalmente aumenta en estos pacientes. Este proceso está destinado a preparar al cuerpo para cambios críticos inducidos por enfermedades en la absorción y motilidad intestinal (McKeever *et al.*, 2021).

Los pacientes críticos tienen una capacidad de absorción enteral disminuida de carbohidratos, debido a la menor presencia y expresión genética de los transportadores intestinales de sodio/glucosa. Los lípidos son igualmente mal absorbidos, esto puede deberse a disminución de la producción de enzimas pancreáticas que reduce la capacidad de absorción de carbohidratos, grasas y aminoácidos, hay niveles reducidos de tripsina y quimotripsina, la absorción de macronutrientes depende de las contracciones intestinales para mezclar los nutrientes con las enzimas y la bilis. La disminución de las secreciones hepatopancreáticas combinada con la disminución de la mezcla intestinal contribuye a la malabsorción, estos cambios también podrían ser protectores debido a que no se está preparado para metabolizar adecuadamente los macronutrientes en esta condición (McKeever *et al.*, 2021).

Beneficios de la nutrición en el paciente crítico

La nutrición en cuidados críticos atenúa tanto la autofagia como el síndrome eutiroideo enfermo, la primera es la principal vía de reciclaje de células y organelas, función importante en el estado catabólico de la enfermedad crítica. Y el síndrome

eutiroides enfermo se caracteriza por niveles sistémicos deprimidos de la hormona tiroidea activa (T3) la cual es un potente estimulador para el procesamiento del sustrato nutritivo en la cadena de transporte de electrones mitocondrial (McKeever *et al.*, 2021).

En la sepsis y otros estados proinflamatorios, el óxido nítrico (NO) induce la inhibición de la cadena de transporte de electrones, aumentando la producción de radicales libres de superóxido inducida por la nutrición; estos radicales libres luego reaccionan con NO para iniciar reacciones oxidativas adicionales que inhiben aún más la cadena de transporte de electrones aumentando la producción de radicales libres y disminuyendo la capacidad productiva de ATP (McKeever *et al.*, 2021).

CAPITULO 7: Inmunoparálisis

7.1 Inmunoparálisis inducida por sepsis

La Inmunoparálisis inducida por sepsis en el paciente crítico se caracteriza por una respuesta inmune severamente debilitada, que puede resultar en un depuramiento inefectivo de una infección primaria y una susceptibilidad incrementada a infecciones secundarias subsecuentes, y muy a menudo provocadas por patógenos oportunistas (Bruse *et al.*, 2019).

La Inmunoparálisis inducida por sepsis también se caracteriza por un aumento de las células T reguladoras, debido a que son menos susceptibles a la apoptosis en comparación con las células T efectoras, esto promueve aún más la anergia de las células T, manteniendo así este estado de inmunosupresión en el paciente, en el transcurso de la afección se propicia la aparición de infecciones secundarias, frecuentemente con bacterias y hongos oportunistas, y la reactivación de virus latentes como el herpes simple, Epstein-Barr y el citomegalovirus (Bruse *et al.*, 2019).

En este momento nuestro desarrollo de la medicina no permite la determinación de la inmunoparálisis basada en un único biomarcador o una combinación de algunos, ya que el proceso resulta más complejo y se da la participación de múltiples factores, aun no se ha encontrado una correlación con alguna prueba específica que ayude a realizar un diagnóstico preciso (Bruse *et al.*, 2019).

Se han evaluado varias citocinas proinflamatorias por su potencial para revertir la Inmunoparálisis inducida por sepsis. El interferón gamma (IFN γ), que es producido

principalmente por los linfocitos, desempeña un papel relevante en la función inmunitaria innata durante la sepsis, incluida la estimulación de la presentación de antígenos y la mejora de la destrucción de microorganismos, su producción disminuye en la Inmunoparálisis (Bruse *et al.*, 2019).

Hay indicios de que las citocinas proinflamatorias pueden utilizarse para inducir el despertar de un sistema inmunológico "latente", agentes inmunoestimuladores utilizados en estos modelos cubren un amplio espectro de agentes como *Candida albicans* y su componente de la pared celular β -glucano, adicionalmente la vacuna BCG ha sido utilizada e incluso también ácido acetilsalicílico (Bauer & Wetzker, 2020).

Cuando las concentraciones de lactado incrementan en la sangre también lo hacen a nivel intracelular e influyen sus funciones, aumentos de lactato incrementan la diferenciación de linfocitos Th1 y la producción de interferón gamma y modifica la función de los macrófagos, esto puede asociarse a los efectos vistos en inmunoparálisis, sin embargo aún no están bien definidos (Vincent & Bakker, 2021).

La restricción dietética es otro factor de estrés ambiental estudiado que podría suprimir las respuestas hiperinflamatorias en modelos animales sin embargo aún no se ha trasladado su utilidad práctica en ambiente controlado de paciente humano hospitalizado (Bauer & Wetzker, 2020).

Durante la sepsis inicialmente se hizo la hipótesis que existe una fase hiperinflamatoria temprana va acompañada de una respuesta antiinflamatoria compensatoria destinada a limitar el daño tisular, el concepto de respuesta

antiinflamatoria compensatoria (CARS) ha cambiado de un mecanismo de tiempo limitado y de alguna manera beneficioso a una reacción que resulta dañina, lo que potencialmente lleva a una condición de marcada reducción de las capacidades inmunes conocida como inmunoparálisis (Berlot & Passero, 2020).

La inmunoparálisis se caracteriza por infecciones recurrentes y que no se resuelven causadas por gérmenes con virulencia baja; la reactivación de virus como el citomegalovirus (CMV), el virus de Epstein-Barr (EBV) y el herpesvirus (HV); existe una inflamación persistente de bajo grado; hipercatabolismo resistente a la nutrición y atrofia muscular. La inmunoparálisis también caracteriza el curso clínico de los pacientes crónicos críticamente enfermos, sujetos que sobrevivieron a la noxa inicial que en muchos casos fueron infecciones muy severas pero no se recuperan lo suficiente como para ser destetados de la ventilación mecánica y dados de alta (Berlot & Passero, 2020).

La presencia de patrón molecular asociado a patógenos (PAMP) que incluyen endotoxina, antígenos capsulares, elementos derivados de la pared celular, flagelinas y otras sustancias derivadas de la lisis bacteriana determina la activación rápida de genes que codifican mediadores capaces de desencadenar una fuerte reacción inflamatoria, incluido el factor de necrosis tumoral α (TNF), varias interleucinas (IL), el factor activador de plaquetas (PAF), etc. (Berlot & Passero, 2020)

Tanto sustancias proinflamatorias como sustancias antiinflamatorias se producen desde la fase inicial de la sepsis, aunque en diferentes proporciones; la acción de los mediadores antiinflamatorios es responsable de la inmunoparálisis de inicio

tardío; se puede mantener una producción de bajo nivel de sustancias proinflamatorias incluso durante las etapas avanzadas de la sepsis que conducen a desnutrición, desperdicio de proteínas y reducción de la inmunidad adaptativa. (Berlot & Passero, 2020)

Se podría decir que la Inmunoparálisis asociada a la sepsis se asemeja al proceso de envejecimiento normal del sistema inmunológico (inmunosenescencia) que se caracteriza por la regulación negativa general de las funciones de inmunidad innata y adaptativa (Berlot & Passero, 2020).

7.2 Fisiopatología

En la fisiopatología de la inmunoparálisis se observan ciertos hallazgos como con respecto a los monocitos que presentan una expresión reducida de HLA-DR en asociación con una secreción disminuida de mediadores inflamatorios cuando se estimulan o una presentación disminuida de antígeno, se reducen diferentes receptores unidos a membrana capaces de potenciar la respuesta inmune, incluidos IL-2 α , IL-7R α , CD86, la producción de sustancias inmunosupresoras aumenta en las células presentadoras de antígenos, inhibiendo así la activación de los linfocitos T, hay una mayor aparición de subpoblaciones de células T inmunosupresoras, como células supresoras derivadas de mieloides y células T reguladoras CD25 +, que suprimen la inmunidad adaptativa, producen activamente citocinas antiinflamatorias que incluyen TGF- β e IL-10, y regulan a la baja la secreción de mediadores proinflamatorios (Berlot & Passero, 2020).

Hay una asociación con el porcentaje elevado de células T y las infecciones que ocurren entre 3 y 9 días después de la admisión en las unidades, esto orienta a pensar que una combinación de factores celulares y solubles capaces de disminuir la respuesta inmune está presente desde la fase inicial de la sepsis, la aparición de infecciones secundarias y la reactivación viral puede ocurrir dentro de los primeros 10 días desde el ingreso y están asociados con una mortalidad sustancial de pacientes que sobrevivieron a la agresión inicial (Berlot & Passero, 2020).

Los indicios iniciales de inmunoparálisis se pueden ver durante la tormenta de citocinas en la pérdida cuantiosa de muchos tipos de celulares, y especialmente de linfocitos. El número de linfocitos se recupera después de la resolución de la tormenta de citocinas, pero la capacidad funcional de los linfocitos que reconstituyen el sistema inmunológico se ve afectada durante un período prolongado (Martin et al., 2020).

La terapéutica en experimentación para tratar la inmunoparálisis inducida por sepsis se ha centrado en reducir la pérdida celular, aumentar la recuperación numérica y restaurar la función de las células que repoblan el sistema inmunológico (Martin et al., 2020)

Conclusiones

El *shock* en el paciente crítico debe ser abordado de manera expedita con el objetivo de evitar un aumento en las complicaciones, la reanimación debe ser basada en métodos objetivos dinámicos y no debería reanimarse el paciente con una adecuada monitorización de su respuesta.

El reconocimiento de la fisiopatología del *shock* debe ser identificada para optimizar el uso de fármacos vasoactivos, además durante el choque puede haber una combinación de etiologías como una disfunción ventricular en el *shock* séptico por lo que se debe dirigir la terapéutica de acuerdo con los hallazgos clínicos y de monitorización encontrados en el paciente.

Dentro de la fisiopatología y mecanismo de lesión renal aguda se involucra factores adicionales al déficit de perfusión renal en los pacientes críticos, tales como factores inmunológicos, inflamatorios, metabólicos y bioquímicos.

La creatinina no es un marcador temprano ni específico de lesión renal aguda en el paciente crítico, y el monitoreo de diuresis en nuestro medio toma relevancia para un diagnóstico temprano de lesión renal.

El abordaje actual recomendado es diferir el inicio temprano de terapia de sustitución renal lo que hace que pacientes que no van a requerir TSR en última instancia no sean sometidos al procedimiento de manera innecesaria.

La ventilación con volúmenes tidales bajos en definitiva son eficaces para brindar protección pulmonar a pacientes con distrés respiratorio, sin embargo, su beneficio en otros contextos de ventilación mecánica no ha sido equiparable.

El reconocimiento de asincronías en la ventilación mecánica y su corrección mejora la evolución del paciente, reduce el VILI y acelera el destete de la ventilación mecánica e el paciente crítico.

La aplicación de estrategias para el destete de la ventilación mecánica, dentro de ellos la terapia física, aumenta el éxito para el retiro de la ventilación mecánica y disminuyen complicaciones derivadas de ventilación mecánica prolongada.

El reconocimiento del síndrome de distrés respiratorio agudo cobra relevancia para un abordaje temprano, así como el inicio de soporte ventilatorio del paciente distresado, lo que puede influir positivamente en su pronóstico y evolución.

El bloqueo neuromuscular en el distrés respiratorio cuenta con una evidencia robusta que indica disminución de la mortalidad en estos pacientes.

La ventilación protectora en los paciente con SDRA mejora el pronóstico, el parámetro de *driving pressure* es un indicador adecuado en ventilación mecánica que participa en la optimización y manejo ventilatorio del paciente.

La nutrición adecuada en el paciente crítico es indispensable para cubrir los requerimientos calóricos de este durante su enfermedad y así evitar la desnutrición que acarrea detrimento en su condición clínica y aumento en la mortalidad.

La nutrición se debe iniciar en las primeras 48 horas durante el ingreso del paciente al hospital siempre y cuando curse ya con estabilidad hemodinámica.

Bibliografía

- Akoumianaki, E., Vaporidi, K., & Georgopoulos, D. (2019). The injurious effects of elevated or nonelevated respiratory rate during mechanical ventilation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 199(2), 149–157. <https://doi.org/10.1164/rccm.201804-0726CI>
- Ambrosino, N., & Vitacca, M. (2018). The patient needing prolonged mechanical ventilation: A narrative review. *Multidisciplinary Respiratory Medicine*, 13(1), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40248-018-0118-7>
- Bagshaw, S. M., & Wald, R. (2021). Starting Kidney Replacement Therapy in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *Critical Care Clinics*, 37(2), 409–432. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.11.005>
- Bauer, M., & Wetzker, R. (2020). The cellular basis of organ failure in sepsis—signaling during damage and repair processes. *Medizinische Klinik - Intensivmedizin Und Notfallmedizin*, 115(Suppl 1), 4–9. <https://doi.org/10.1007/s00063-020-00673-4>
- Berlot, G., & Passero, S. (2020). Immunoparalysis in Septic Shock Patients. *Infectious Process and Sepsis*. <https://doi.org/10.5772/intechopen.88866>
- Bertini, P., & Guarracino, F. (2021). Pathophysiology of cardiogenic shock. *Current Opinion in Critical Care*, 27(4), 409–415. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000853>
- Bertoni, M., Spadaro, S., & Goligher, E. C. (2020). Monitoring Patient Respiratory Effort during Mechanical Ventilation: Lung and Diaphragm-Protective Ventilation. *Critical Care*, 24(1). <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2777-y>
- Bruse, N., Leijte, G. P., Pickkers, P., & Kox, M. (2019). New frontiers in precision medicine for sepsis-induced immunoparalysis. *Expert Review of Clinical Immunology*, 15(3), 251–263. <https://doi.org/10.1080/1744666X.2019.1562336>
- Casagrande, A., Quintavalle, F., Fernandez, R., Blanch, L., Ferluga, M., Lena, E., Fabris, F., & Lucangelo, U. (2021). An effective pressure–flow characterization

of respiratory asynchronies in mechanical ventilation. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, 35(2), 289–296. <https://doi.org/10.1007/s10877-020-00469-z>

- Chow, J. H., Abuelkasem, E., Sankova, S., Henderson, R. A., Mazzeffi, M. A., & Tanaka, K. A. (2020). Reversal of Vasodilatory Shock: Current Perspectives on Conventional, Rescue, and Emerging Vasoactive Agents for the Treatment of Shock. *Anesthesia and Analgesia*, 130(1), 15–30. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004343>
- Chowdhury, R., & Lobaz, S. (2019). Nutrition in critical care. *BJA Education*, 19(3), 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.bjae.2018.11.007>
- Colbert, G. B., & Szerlip, H. M. (2019). Euvolemia—A critical target in the management of acute kidney injury. *Seminars in Dialysis*, 32(1), 30–34. <https://doi.org/10.1111/sdi.12753>
- Coleman, M. H., & Aldrich, J. M. (2021). Acute Respiratory Distress Syndrome: Ventilator Management and Rescue Therapies. *Critical Care Clinics*, 37(4), 851–866. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.05.008>
- Cove, M. E., MacLaren, G., Brodie, D., & Kellum, J. A. (2021). Optimising the timing of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Critical Care*, 25(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03614-5>
- Daulasim, A., Vieillard-Baron, A., & Geri, G. (2021). Hemodynamic clinical phenotyping in septic shock. *Current Opinion in Critical Care*, 27(3), 290–297. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000834>
- de Backer, D., Ricottilli, F., & Ospina-Tascón, G. A. (2021). Septic shock: a microcirculation disease. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 34(2), 85–91. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000957>
- Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C. M., French, C., Machado, F. R., McIntyre, L., Ostermann, M., Prescott, H. C., Schorr, C., Simpson, S., Wiersinga, W. J., Alshamsi, F., Angus, D. C., Arabi, Y., Azevedo,

- L., Beale, R., Beilman, G., ... Levy, M. (2021). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*, 49. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
- Farrell, S., & Curley, G. F. (2021). Respiration: ventilation. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 22(3), 179–184. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2021.01.008>
- Fuhrman, D. Y. (2021). The Role of Renal Functional Reserve in Predicting Acute Kidney Injury. *Critical Care Clinics*, 37(2), 399–407. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.11.008>
- García-de-Acilu, M., Mesquida, J., Gruartmoner, G., & Ferrer, R. (2021). Hemodynamic support in septic shock. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 34(2), 99–106. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000959>
- Hernández, G., Teboul, J. L., & Bakker, J. (2019). Norepinephrine in septic shock. *Intensive Care Medicine*, 45(5), 687–689. <https://doi.org/10.1007/s00134-018-5499-8>
- Kotas, M. E., & Thompson, B. T. (2021). Toward Optimal Acute Respiratory Distress Syndrome Outcomes: Recognizing the Syndrome and Identifying Its Causes. *Critical Care Clinics*, 37(4), 733–748. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.05.011>
- Küllmar, M., Zarbock, A., Engelman, D. T., Chatterjee, S., & Wagner, N. M. (2020). Prevention of Acute Kidney Injury. *Critical Care Clinics*, 36(4), 691–704. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.07.002>
- Kulvichit, W., Kellum, J. A., & Srisawat, N. (2021). Biomarkers in Acute Kidney Injury. *Critical Care Clinics*, 37(2), 385–398. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.11.012>
- Lankadeva, Y. R., Shehabi, Y., Deane, A. M., Plummer, M. P., Bellomo, R., & May, C. N. (2021). Emerging benefits and drawbacks of α 2-adrenoceptor agonists

- in the management of sepsis and critical illness. *British Journal of Pharmacology*, 178(6), 1407–1425. <https://doi.org/10.1111/bph.15363>
- Lee, J., Corl, K., & Levy, M. M. (2021). Fluid Therapy and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Critical Care Clinics*, 37(4), 867–875. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2021.05.012>
- Levy, B., Klein, T., & Kimmoun, A. (2020). Vasopressor use in cardiogenic shock. *Current Opinion in Critical Care*, 26(4), 411–416. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000743>
- Luyt, C. E., Bouadma, L., Morris, A. C., Dhanani, J. A., Kollef, M., Lipman, J., Martin-Loeches, I., Nseir, S., Ranzani, O. T., Roquilly, A., Schmidt, M., Torres, A., & Timsit, J. F. (2020). Pulmonary infections complicating ARDS. *Intensive Care Medicine*, 46(12), 2168–2183. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06292-z>
- Maccagnan Pinheiro Besen, B. A., Tomazini, B. M., & Pontes Azevedo, L. C. (2021). Mechanical ventilation in septic shock. *Current Opinion in Anaesthesiology*, 34(2), 107–112. <https://doi.org/10.1097/ACO.0000000000000955>
- Manrique-Caballero, C. L., del Rio-Pertuz, G., & Gomez, H. (2021). Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Critical Care Clinics*, 37(2), 279–301. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.11.010>
- Martin, M. D., Badovinac, V. P., & Griffith, T. S. (2020). CD4 T Cell Responses and the Sepsis-Induced Immunoparalysis State. *Frontiers in Immunology*, 11(July), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01364>
- Matthay, M. A., Zemans, R. L., Zimmerman, G. A., Arabi, Y. M., Beitler, J. R., Mercat, A., Herridge, M., Randolph, A. G., & Calfee, C. S. (2018). Acute respiratory distress syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 5(1). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0069-0>

- McKeever, L., Peterson, S. J., Lateef, O., & Braunschweig, C. (2021). The Influence of Timing in Critical Care Nutrition. *Annual Review of Nutrition*, 41(1), 1–20. <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-111120-114108>
- Meyer, N. J., Gattinoni, L., & Calfee, C. S. (2021a). Acute respiratory distress syndrome. *The Lancet*, 398(10300), 622–637. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00439-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00439-6)
- Meyer, N. J., Gattinoni, L., & Calfee, C. S. (2021b). Acute respiratory distress syndrome. *The Lancet*, 398(10300), 622–637. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00439-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00439-6)
- Niederman, M. S., Baron, R. M., Bouadma, L., Calandra, T., Daneman, N., DeWaele, J., Kollef, M. H., Lipman, J., & Nair, G. B. (2021). Initial antimicrobial management of sepsis. *Critical Care*, 25(1), 1–11. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03736-w>
- Ostermann, M. (2020). Editorial: Management of acute kidney injury during critical illness - what is on the horizon? *Current Opinion in Critical Care*, 26(6), 517–518. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000780>
- Papazian, L., Aubron, C., Brochard, L., Chiche, J. D., Combes, A., Dreyfuss, D., Forel, J. M., Guérin, C., Jaber, S., Mekontso-Dessap, A., Mercat, A., Richard, J. C., Roux, D., Vieillard-Baron, A., & Faure, H. (2019). Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Annals of Intensive Care*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0540-9>
- Perazella, M. A. (2019). Drug-induced acute kidney injury: Diverse mechanisms of tubular injury. *Current Opinion in Critical Care*, 25(6), 550–557. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000653>
- Polyzogopoulou, E., Arfaras-Melainis, A., Bistola, V., & Parissis, J. (2020). Inotropic agents in cardiogenic shock. *Current Opinion in Critical Care*, 26(4), 403–410. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000744>

- Ramsay, M. (2021). Ventilation Monitoring. *Anesthesiology Clinics*, 39(3), 403–414. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2021.03.006>
- Ridley, E. J. (2021). Parenteral nutrition in critical illness: total, supplemental or never? *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 24(2), 176–182. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000719>
- Rougier, L., Preiser, J. C., Fadeur, M., Verbrugge, A. M., Paquot, N., Ledoux, D., Misset, B., & Rousseau, A. F. (2021). Nutrition During Critical Care: An Audit on Actual Energy and Protein Intakes. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, 45(5), 951–960. <https://doi.org/10.1002/jpen.1962>
- Schepens, T., Dres, M., Heunks, L., & Goligher, E. C. (2019). Diaphragm-protective mechanical ventilation. *Current Opinion in Critical Care*, 25(1), 77–85. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000578>
- Sohaney, R., & Heung, M. (2021). Care of the Survivor of Critical Illness and Acute Kidney Injury: A Multidisciplinary Approach. *Advances in Chronic Kidney Disease*, 28(1), 105–113. <https://doi.org/10.1053/j.ackd.2021.01.001>
- Tavazzi, G. (2021). Mechanical ventilation in cardiogenic shock. *Current Opinion in Critical Care*, 27(4), 447–453. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000836>
- Thorndike, J., & Kollef, M. H. (2020). Culture-negative sepsis. *Current Opinion in Critical Care*, 26(5), 473–477. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000751>
- Verma, S., & Kellum, J. A. (2021). Defining Acute Kidney Injury. *Critical Care Clinics*, 37(2), 251–266. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.11.001>
- Vincent, J. L., & Bakker, J. (2021). Blood lactate levels in sepsis: in 8 questions. *Current Opinion in Critical Care*, 27(3), 298–302. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000824>
- Zhou, Y., Holets, S. R., Li, M., Cortes-Puentes, G. A., Meyer, T. J., Hanson, A. C., Schulte, P. J., & Oeckler, R. A. (2021). Etiology, incidence, and outcomes of

patient–ventilator asynchrony in critically-ill patients undergoing invasive mechanical ventilation. *Scientific Reports*, 11(1), 1–9.

<https://doi.org/10.1038/s41598-021-90013-z>