



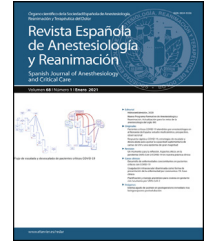
Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID-19. The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect, the company's public news and information website.

Elsevier hereby grants permission to make all its COVID-19-related research that is available on the COVID-19 resource centre - including this research content - immediately available in PubMed Central and other publicly funded repositories, such as the WHO COVID database with rights for unrestricted research re-use and analyses in any form or by any means with acknowledgement of the original source. These permissions are granted for free by Elsevier for as long as the COVID-19 resource centre remains active.



Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



CARTA AL DIRECTOR

Inmunomodulación mediante CONVEHY® para COVID-19: de la tormenta al anticiclón de citoquinas



Immunomodulation using CONVEHY® for COVID-19: from the storm to the cytokine anticlone

Estimado Director:

La causa de la pandemia COVID-19 es la infección por coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2). Las formas graves de la enfermedad se presentan predominantemente en adultos de edad avanzada o en individuos con comorbilidades médicas subyacentes como enfermedad cardiovascular, hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad pulmonar crónica y enfermedad renal crónica. La razón de la letalidad de COVID-19 es una sepsis viral. Esta disfunción orgánica del huésped es causada por una respuesta inflamatoria desregulada y potencialmente mortal que inicialmente tiene complicaciones pulmonares graves^{1,2}. Por lo tanto, hay una disfunción endotelial generalizada que conduce al síndrome de disfunción orgánica múltiple.

La evidencia emergente sugiere que algunos pacientes pueden responder a la COVID-19 con una «tormenta de citoquinas» desproporcionada, a la que se denomina linfocitopenia hemofagocítica secundaria (HLH)^{3,4}. Sin embargo, no es un mero problema cuantitativo, y la respuesta inflamatoria desregulada es un mejor término cuya definición es funcional, no solamente un umbral concreto de citoquinas. Tiene que existir una disfunción orgánica asociada para considerarse una respuesta patológica⁵. Actualmente, aunque hay algunos datos prometedores, no hay pruebas suficientes para apoyar la recomendación de un tratamiento eficiente y específico para los pacientes con COVID-19⁶. Mientras que numerosos tratamientos antivirales están bajo investigación, su uso exclusivo puede no ser suficiente para controlar la respuesta inflamatoria desregulada mencionada. Por lo tanto, es de creciente interés buscar alternativas que puedan desempeñar un papel inmunomodulador, eliminando o reduciendo la formación de citoquinas, disminuyendo así el daño inflamatorio del tejido, especialmente el daño pulmonar⁷ e intentando disminuir la mortalidad. Aquí, una técnica óptima de purificación de la sangre podría desempeñar un papel clave⁸.

El protocolo CONVEHY® (suplementos en línea 1, 2, 3) fue desarrollado por el Grupo de Investigación de Hiperfiltración para controlar la respuesta inflamatoria desregulada

(RID) y la tormenta de citoquinas a través de la inmunomodulación en pacientes con choque séptico⁹. La RID puede ser desencadenada por varios eventos, incluyendo infecciones virales como COVID-19, y puede tener diferentes efectos sistémicos sobre el glicocáliz endotelial aparte de las consecuencias renales: vasodilatación, extravasación de fluidos y micro-agregación plaquetaria. Se deben considerar estrategias de inmunomodulación que impliquen la eliminación de mediadores inflamatorios en pacientes que presenten una respuesta deficiente a los tratamientos¹⁰.

La membrana oXiris®⁵ (BaxterTM, Illinois, EE. UU.) es un sulfonato de acrilonitrilo con una superficie tratada con polietilimina (PEI) y heparina anclada (AN69-ST-heparina anclada). Es un hemofiltro con la capacidad de eliminar las interleuquinas (IL) factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor inhibidor de la migración (MIF), el antagonista del receptor de interleuquina-1 (IL1-ra), la proteína de caja 1 del grupo de alta movilidad (HMGB-1), lipopolisacáridos (LPS), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF21, FGF23), factores de complemento (C3a, C5a) y el inhibidor del activador de plasminógeno tipo 1 (PAI-1), además de endotoxinas. Su capacidad para eliminar moléculas está relacionada con su carga eléctrica, y por tanto de su punto isoeléctrico. Aunque la experiencia clínica es limitada en COVID-19¹¹⁻¹³, oXiris® ha demostrado en un ensayo clínico unicéntrico aleatorizado y doble ciego su eficacia purificadora y una disminución en la necesidad de vasoactivos en la sepsis bacteriana¹⁴. El sistema Prismaflex™ (BaxterTM, Illinois, EE. UU.) se utiliza junto con oXiris®. CONVEHY® utiliza una dosis de citrato en una etapa específica del proceso, en este caso adaptada específicamente a la COVID-19. La capacidad de adsorción disminuye con el tiempo debido a la saturación de la membrana y los reemplazos de la misma se programan cada seis horas a discreción del médico. También la membrana se puede dejar como un hemofiltro si sólo se requiere apoyo renal en ese momento. Recientemente se publicaron los resultados preliminares del uso del protocolo CONVEHY®, donde se puede encontrar una comparación de los resultados antes y después de la inclusión del citrato⁹.

El dominio de unión al receptor pico (*spike*, S en inglés) del SARS-CoV-2 (DUR) se une al receptor ACE2 a través de una notable red de interacciones hidrófilas. Múltiples enlaces y dos puentes salinos se pueden encontrar en la interfaz de este complejo, con múltiples residuos de tirosina que forman los enlaces de hidrógeno con el grupo hidroxilo polar^{15,16}. Debido a las características hidrófilas e hidrófobas mencionadas, es posible que el SARS-CoV-2 pueda adherirse a la membrana oXiris®^{17,18}. Se estudió una eliminación similar

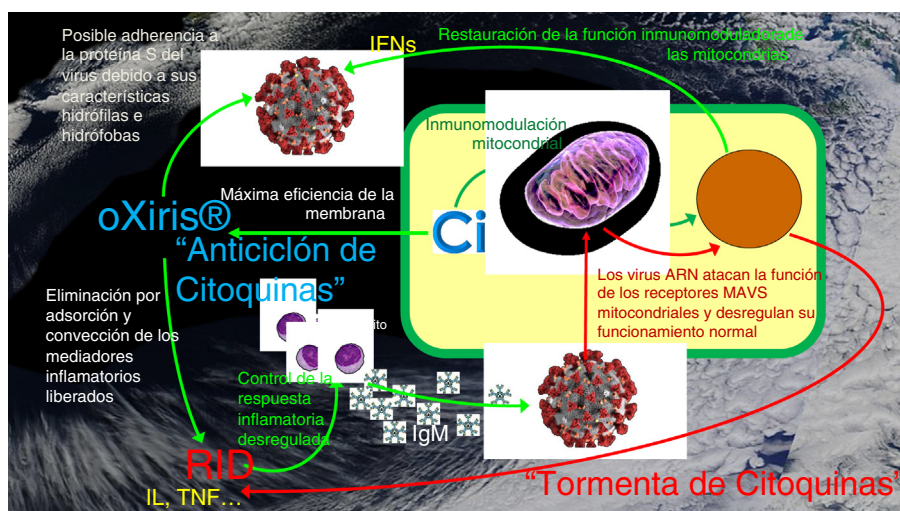


Figura 1 Estrategia combinada de inmunomodulación del protocolo CONVEHY®. oXiris® = única marca comercial de la membrana de Acrilonitrilo 69-Superficie Tratada Heparina Anclada. Ci = citrato. ARN = ácido ribonucleico. RID = Respuesta Inflamatoria Desregulada. IFNs = Interferón. IL = interleuquina. TNF = factor necrótico tisular. IgM = inmunoglobulina M. Flecha roja curvada = reducción o deterioro. Flecha verde curvada = activación o mejora.

por adsorción en otros virus ARN como la hepatitis c y el virus del Ébola, con plasmaféresis de afinidad por la lectina¹⁹.

La membrana oXiris® recibió la autorización de uso de emergencia (AUE) por la *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos para tratar a pacientes con COVID-19 confirmado. Está destinado a tratar a los pacientes adultos para reducir los niveles proinflamatorios de citoquinas, que tienen cualquiera de las siguientes condiciones:

- Lesión pulmonar aguda temprana/SDRA temprana.
- Enfermedad grave.
- Enfermedad potencialmente mortal, definida como:
 - Insuficiencia respiratoria
 - Choque séptico y/o
 - Disfunción o fallo de múltiples órganos.

Al ser un virus ARN (ácido ribonucleico), afecta directamente a la función inmunomoduladora de las mitocondrias mediante la modificación de los receptores de señalización antiviral mitocondrial (MAVS), evitando así la síntesis de interferón de la respuesta inmunitaria innata. Otras interleuquinas también pueden ser moduladas de la misma manera²⁰.

Si la respuesta inflamatoria se puede controlar a tiempo, el sistema inmunitario puede ser capaz de fabricar anticuerpos y superar la infección²¹. La misma estrategia es utilizada por nuestro grupo en el escenario de choque bacteriano, aunque en este caso facilitamos y damos tiempo a la acción de los antibióticos, considerando además si la causa raíz puede ser controlada o un tratamiento invasivo necesita ser aplicado. El uso de altas dosis de citrato puede ser beneficioso al compararlo con el uso de heparina con la membrana oXiris® debido a:

1. Mayor eficiencia de la membrana –hay menor activación de leucocitos y plaquetas y por lo tanto menos

saturación²² y una mayor durabilidad al máximo rendimiento.

2. El PEI de fábrica no termina de saturarse con el purgado inicial de heparina sódica; hay más PEI disponible para la adsorción;
3. El efecto negativo impredecible de la heparina en pacientes con choque séptico y daño isquemia-reperfusión, que podría causar inflamación y microtrombos en la microcirculación²³ y tener efectos desastrosos en pacientes con COVID-19. De hecho, la afectación por microtrombos en la microcirculación ha sido descrita en las necropsias²⁴;
4. El citrato, como sustrato del ciclo respiratorio, puede actuar a nivel mitocondrial, mejorando las alteraciones metabólicas y manteniendo activos los complejos respiratorios, evitando así la apoptosis²⁵;
5. El citrato puede reanimar a las mitocondrias y su función respiratoria e inmunomoduladora²⁰.

Entendemos que combinando una estrategia adsorptiva de limpieza eficaz con oXiris®, con una convección controlada que ayuda a la eliminación de las moléculas inflamatorias, junto con el efecto del citrato en las mitocondrias, se puede lograr una recuperación más rápida y mejor del resultado del paciente. Esta opinión se opone a otros enfoques de soporte solo renal (fig. 1). En pacientes con COVID-19 el momento de inicio de la técnica puede ser decisivo y por ahora debemos basarnos en factores de riesgo epidemiológicos y clínicos para este fin (fig. 2 y tabla 1).

CONVEHY® COVID-19 se ha concebido como un protocolo de uso temprano o una técnica de rescate. Su objetivo es un anticiclón para la tormenta de citoquinas, y así restaurar una función inmune adecuada. Su eficacia podría guiar su uso en los centros de diálisis y las unidades de cuidados críticos, para tratar a tantos pacientes como sea posible.

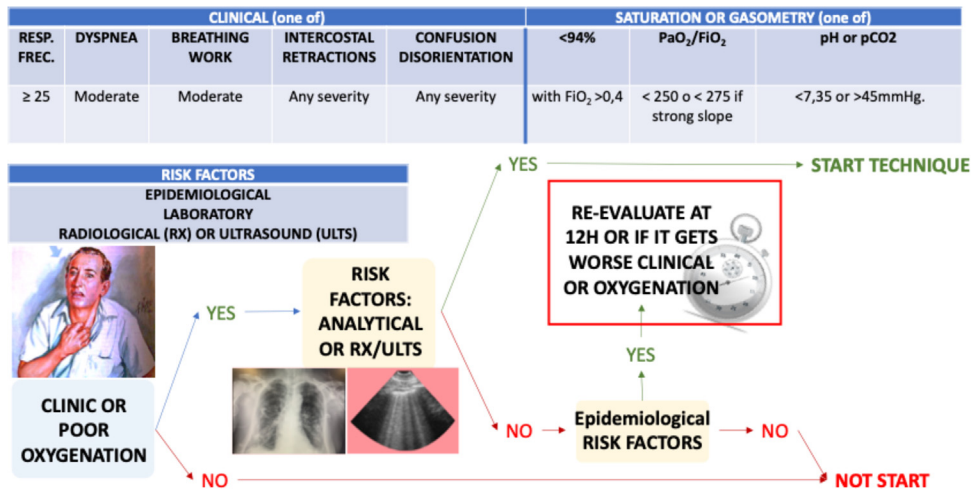


Figura 2 Indicación de Técnica de Inmunomodulación Temprana para COVID-19 (*Early Immunomodulation Technique for COVID-19, EIT-C19*): pacientes o con clínica manifiesta, o con mala oxigenación, que tienen o una radiografía o ecografía pulmonar y/o una analítica afectadas por COVID-19. Atención especial en el subgrupo con factores de riesgo epidemiológico. Ver árbol de decisión.

Tabla 1 Factores de riesgo de enfermedad grave

Clínica (uno de)						Saturación o gasometría (uno de)			
Frec. Resp.	Frec. Card.	Disnea	Trabajo respiratorio	Tiraje respiratorio	Confusión desorientación	SatO ₂ % BASAL	< 94%	PaO ₂ /FiO ₂ SpFiO ₂	pH o PaCO ₂
≥ 25 rpm	> 125 lpm	Moderada	Moderado	Cualquier gravedad	Cualquier gravedad	< 91%	con FiO ₂ > 0,4	< 300 o SpFiO ₂ < 315 o si bajada brusca	< 7,35 o > 45 mmHg
Epidemiológicos			Laboratorio			Radiológico o ecográfico			
> 65 años			Dímeros D > 1.000 ng/mL			Infiltrados multilobulares.			
Enfermedad pulmonar previa			CPK > 2 veces valor basal			Líneas B («Berticales») fijas difusas anchas fusionadas (se mueven con pleura) Signo de la cascada. Pulmón «Blanco».			
ERC mod-sev			PCR >100 mg/L			Pleura engrosada, irregular.			
DM HbA1c > 7,6% mal controlada			LDH >500 U/L			Parches pulmón sano y enfermo.			
HTA no controlada			Troponina elevada			Consolidación subpleural.			
Enfermedad cardiovascular			Ferritina > 1.000 ug/L						
Trasplantado u otra inmunodepresión			Linfopenia < 500/mm ³						
VIH con valores de CD4 < 500/mm ³									

Frec. Resp.= frecuencia respiratoria. rpm= respiraciones por minuto. Frec. Card.= frecuencia cardíaca. lpm= latidos por minuto. FiO₂= fracción inspirada de O₂. PaO₂/FiO₂= relación entre la presión parcial de oxígeno en la sangre arterial y la fracción de oxígeno inspirado. SpFiO₂= relación entre la saturación periférica de oxígeno y la fracción de oxígeno inspirado. PaCO₂= presión parcial de dióxido de carbono en la sangre arterial.

CPK= creatina-fosfocinasa. ERC mod-sev= enfermedad renal crónica moderada- severa. PCR= proteína C reactiva. DM HbA1c= hemoglobina glicosilada en pacientes con diabetes mellitus. LDH= lactato deshidrogenasa. HTA= hipertensión arterial. VHI= virus de la inmunodeficiencia humana. CD4= linfocitos CD4 o linfocitos T4.

Financiación

Los autores no han recibido ninguna financiación.

Conflicto de Intereses

Rafael García-Hernández ha realizado un trabajo de consultoría y conferencias en hospitales financiado por Baxter SL.

Agradecimientos

Coautores del GRUPO CONVEHY® RESEARCH:

1. Rafael García-Hernández. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Coordinador de la Unidad de Reanimación Postquirúrgica. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
2. María Isabel Espigares-López. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
3. Reyes Gámiz-Sánchez. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Especialista en Medicina Interna. Coordinadora de la Unidad de Reanimación Postquirúrgica. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
4. Francisco Miralles-Aguar. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Especialista en Medicina Intensiva. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
5. Francisco Javier Arroyo Fernández. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
6. Miguel Ángel Moguel-González. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
7. Gonzalo García-Benito. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Especialista en Medicina Interna. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario de Salamanca. España.
8. María Victoria García-Palacios. Especialista en Medicina Preventiva. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
9. Manuel Samper. Especialista en análisis clínicos. Servicio de Análisis Clínico. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
10. Beatriz Gómez Tapia. Médico Interno Residente de Anestesiología. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
11. Patricia Martín Falcón. Médico Interno Residente de Anestesiología. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
12. Pablo Jorge-Monjas. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. España.
13. Carlos Márquez Rodríguez. M.D., Ph.D. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
14. Encarnación Meléndez Leal. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
15. Anabel Carnota Martín. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
16. Aurora Piña Gómez. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
17. Iván Ramírez Ogalla. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
18. Estefanía Cabezuelo Galache. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
19. Carmen Fernández Mangas. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
20. Carmen Fernández Riobó. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
21. Manuel Muñoz Alcántara. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
22. Manuel Mato Ponce. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
23. Francisco J Pérez Bustamante. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
24. Antonio Pérez Pérez. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
25. José Ramón Ferri Ferri. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
26. Ángela González Galinier. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
27. Pedro De Antonio del Barrio. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
28. María Borrego Costillo. Médico Interno Residente de Anestesiología. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
29. Elena Borreiros Rodríguez. Médico Interno Residente de Anestesiología. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
30. Irene Delgado Olmos. Médico Interno Residente de Anestesiología. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.

31. Ana Martínez-Almendro Fernández. Médico Interno Residente de Anestesiología. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
32. Paula Lozano Hierro. Médico Interno Residente de Anestesiología. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
33. Isidoro Jiménez Pérez. Enfermero especialista en hemofiltración. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
34. Carlos García Camacho. Enfermero perfusionista. Servicio de Cirugía Cardiovascular. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
35. Antonio Pernia Romero. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
36. María Jesús Sánchez del Pino. Departamento de Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública. Bioquímica. Universidad de Cádiz. España.
37. Manuel Antonio Rodríguez Iglesias. Departamento de Biomedicina, Biotecnología y Salud Pública. Bioquímica. Universidad de Cádiz.
38. Eduardo Tamayo Gómez. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. España.
39. Gerardo Aguilar. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. España.
40. Manuel E. Herrera Gutiérrez. Especialista en Medicina Intensiva. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Regional Universitario Carlos Haya. España.
41. Luis Miguel Torres Morera. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Jefe de servicio. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.
42. Enrique Calderón Seoane. M.D., Ph.D. Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar. España.

Anexo. Material adicional. Protocolo CONVEHY®

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.redar.2020.08.001](https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.08.001).

Bibliografía

1. Hernández A, Papadakis PJ, Torres A, González DA, Vives M, Ferrando C, et al. Dos terapias conocidas podrían ser efectivas como adyuvantes en el paciente crítico infectado por COVID-19. *Rev Esp Anestesiol Reanim* [Internet]. 2020;67:245–52. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S003493562030075X>.
2. Montero Feijoo A, Maseda E, Adalia Bartolomé R, Aguilar G, González de Castro R, Gómez-Herreras JI, et al. Recomendaciones prácticas para el manejo perioperatorio del paciente con sospecha o infección grave por coronavirus SARS-CoV-2. *Rev Esp Anestesiol Reanim* [Internet]. 2020;67:253–60. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0034935620300530>.
3. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *The Lancet* [Internet]. 2014;383:1503–16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S014067361361048X>.
4. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *The Lancet* [Internet]. 2020;395(10229):1033–4. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620306280>.
5. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a «Cytokine Storm» Relevant to COVID-19? *JAMA Internal Medicine* [Internet]. 2020;6–8. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2767939>.
6. Siemieniuk RAC, Bartoszko JJ, Ge L, Zeraatkar D, Izcovich A, Kum E, et al. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2020;370:1–17.
7. Ferrando C, Suarez-Sipmann F, Mellado-Artigas R, Hernández M, Gea A, Arruti E, et al. Clinical features, ventilatory management, and outcome of ARDS caused by COVID-19 are similar to other causes of ARDS. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06192-2>.
8. Ke C, Wang Y, Zeng X, Yang C, Hu Z. 2019 Novel coronavirus disease (COVID-19) in hemodialysis patients: A report of two cases. *Clin Biochem* [Internet]. 2020 (January). <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S000991202030271X>.
9. García Hernández R, Gámiz-Sánchez R, García-Palacios MV, Espigares-López MI, Miralles-Aguilar F, Calderón Seoane E, et al. Estudio piloto sobre el uso de la hiperfiltración venosa continua para el manejo de pacientes en estado crítico con inflamación desregulada. *Rev Esp Anestesiol Reanim* [Internet]. 2019 [cited 2019 May 23]; Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0034935619300775?via%3Dihub%3Dsec0050>.
10. Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol* [Internet]. 2020;1–3. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41581-020-0284-7>.
11. Asgharpour M, Mehdinezhad H, Bayani M, Sadeghi M, Zavareh H, Hamidi SH, et al. Effectiveness of extracorporeal blood purification (hemoadsorption) in patients with severe coronavirus disease 2019. *BMC Nephrology*. 2020;21:356.
12. Anand S, Vakiti A, Jason J. First Reported Use of Highly Adsorptive Hemofilter in Critically Ill COVID-19 Patients in the USA. *J Clin Med Res*. 2020;12:454–7.
13. Zhang H, Zhu G, Yan L, Lu Y, Fang Q, Shao F. The absorbing filter Oxiris in severe coronavirus disease 2019 patients: A case series. *Artificial Organs*. 2020;00:1–7.
14. Broman ME, Hansson F, Vincent J-L, Bodelsson M. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study Dal Pizzol F, editor. *PLOS ONE* [Internet]. 2019;14:e0220444. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0220444>.
15. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* [Internet]. 2020;581(May.). Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>.
16. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* [Internet]. 2020;581. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>.
17. Thomas M, Moriyama K, Ledebor I. AN69?: Evolution of the World's First High Permeability Membrane. *Contrib Nephrol*. 2011;173:119–29.

18. Moachon N, Boullanger C, Fraud S, Vial E, Thomas M, Quash G. Influence of the charge of low molecular weight proteins on their efficacy of filtration and/or adsorption on dialysis membranes with different intrinsic properties. *Biomaterials*. 2002;23:651-8.
19. Büttner S, Koch B, Dolnik O, Eickmann M, Freiwald T, Rudolf S, et al. Extracorporeal virus elimination for the treatment of severe ebola virus disease - First experience with lectin affinity plasmapheresis. *Blood Purif*. 2014;38(3-4):286-91.
20. Mills EL, Kelly B, O'Neill LAJ. Mitochondria are the powerhouses of immunity. *Nat Immunol*. 2017;18:488-98.
21. García-Hernández R, Moguel-González MA, García-Benito G, Calderón Seoane E, Torres Morera LM. Can the Continuous Hemofiltration Control Ebola-induced Systemic Inflammatory Response Syndrome? *Anesthesiology*. 2015;123:237-8.
22. Tiranathanagul K, Jearnsujitwimol O, Susantitaphong P, Kijriengkraikul N, Leelahavanichkul A, Srisawat N, et al. Regional citrate anticoagulation reduces polymorphonuclear cell degranulation in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration. *Ther Apher Dial*. 2011;15:556-64.
23. Oudemans-van Straaten HM, Kellum JA, Bellomo R. Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy-heparin or citrate? *Crit Care (London, England)* [Internet]. 2011;15:202. Available from: <https://ccforum.com/content/15/1/202>.
24. Magro C, Mulvey JJ, Berlin D, Nuovo G, Salvatore S, Harp J, et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: a report of five cases. *Transl Res* [Internet]. 2020. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1931524420300700>.
25. Weinberg JM, Venkatachalam Ma, Roeser NF, Nissim I. Mitochondrial dysfunction during hypoxia/reoxygenation and its correction by anaerobic metabolism of citric acid cycle intermediates. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2000;97:2826-31.

R. García-Hernández^{a,*1}, M.I. Espigares-López^{b,1}, F. Miralles-Aguilar^{c,1}, R. Gámiz-Sánchez^{d,1}, F.J. Arroyo Fernández^{b,1}, A. Pernia Romero^{e,1}, L.M. Torres^{f,1} y E. Calderón Seoane^{b,1}, en nombre del GRUPO DE INVESTIGACIÓN CONVEHY^{®1}

- ^a *Especialista en Anestesiología y Reanimación. Coordinador de la Unidad de Reanimación Postquirúrgica. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar, España*
- ^b *Especialista en Anestesiología y Reanimación. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar, España*
- ^c *Especialista en Anestesiología y Reanimación. Especialista en Medicina Intensiva. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar, España*
- ^d *Especialista en Anestesiología y Reanimación. Especialista en Medicina Interna. Coordinadora de la Unidad de Reanimación Postquirúrgica. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar, España*
- ^e *Especialista en Anestesiología y Reanimación. Jefe de Sección. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar, España*
- ^f *Especialista en Anestesiología y Reanimación. Jefe de servicio. Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Puerta del Mar, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rafaghernandez@yahoo.es (R. García-Hernández).

¹ Todos los autores han hecho contribuciones sustanciales en cada uno de los siguientes aspectos: la concepción y el diseño del estudio, o la adquisición de datos, o el análisis y la interpretación de los datos, el borrador del artículo o la revisión crítica del contenido intelectual y la aprobación definitiva de la versión que se presenta.

<https://doi.org/10.1016/j.redar.2020.08.001>

0034-9356/ © 2020 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

La «nueva curva de autorregulación cerebral», demos un paso más para seguir aprendiendo



The «new cerebral autoregulation curve», let's take a step further to keep learning

Sr. Director:

El editorial de García-Orellana et al.¹ ilustra bien la frase de Claude Bernard: «*todo aquello que creemos conocer es lo que, a menudo, nos impide aprender*». La curva de autorregulación cerebral de los textos clásicos, descrita en los años 50 por Lassen, nos proporciona un conocimiento fisiológico inexacto que bloquea la interpretación de lo que ocurre en la práctica clínica, y tal vez haya llegado el momento de superarla para tratar con mayor eficacia los cambios en el flujo cerebral.

Los eventos adversos cardíacos perioperatorios se han reducido en los últimos años. Sin embargo, hay datos que

apuntan a un aumento de la incidencia del ictus. Por este motivo, conservar la perfusión cerebral es un problema que trasciende la neurocirugía o la cirugía cardíaca. Además, el envejecimiento de la población quirúrgica occidental ha despertado interés en prevenir los desórdenes neurocognitivos perioperatorios, que se relacionan con otras complicaciones, prolongan ingresos, consumen recursos y empeoran la calidad de vida de los pacientes y sus familias.

La perfusión cerebral es un proceso más complejo que lo reflejado en la curva clásica. En 2012 Tan² propuso una nueva curva de autorregulación cerebral. Sus trabajos revelaron gran variabilidad intra- e interindividual en la forma de la curva y pusieron de manifiesto tres cosas: primero, que la meseta de autorregulación no es siempre horizontal y es habitualmente más corta que la representada en el modelo clásico, pudiendo en algún caso reducirse hasta un rango de solo 10 mmHg. Segundo, que la capacidad de adaptación del flujo sanguíneo cerebral (FSC) es mayor con el incremento de la presión arterial media (PAM) que con su descenso. Y finalmente, que a mayor velocidad en la variación de la PAM, mayor impacto sobre el FSC. Resumiendo, los límites de la