

Adsorción extracorpórea de citoquinas en el tratamiento del *shock* séptico refractario. Casos clínicos

MARIO RATHKAMP¹, VINKO TOMICIC^{1,2},
JUAN CORNEJO^{1,2}, PABLO CRUZ^{1,2,a}

Extracorporeal cytokine hemadsorption for the treatment of refractory septic shock. Report of two cases

If Septic shock (SS) evolves to refractory SS, mortality could reach 90%, despite giving an optimal treatment. Nowadays, extracorporeal devices which adsorb inflammatory cytokines are available, reducing the systemic inflammatory response syndrome. These devices can be used with continuous renal replacement therapy or conventional hemodialysis. We report two diabetic females aged 50 and 58 years, who underwent a total colectomy and amputation of diabetic foot and who developed a SS with high requirements of vasoactive drugs (norepinephrine and adrenaline) to maintain a mean arterial pressure about 60 mmHg. Both were subjected to hemodialysis, connected to a cytokine hemadsorption device. The most important finding was the progressive reduction of vasopressor doses, effect that was observed nine hours after the beginning of the hemadsorption and lasted until its removal at 26 hours. Both patients survived.

(Rev Med Chile 2018; 146: 796-801)

Key words: Catecholamines; Cytokines; Hemadsorption; Shock, Septic.

¹Unidad de Cuidados Intensivos
HUAP Hospital de Urgencia
Asistencia Pública (HUAP).
Santiago, Chile.

²Universidad Nacional Andrés
Bello. Santiago, Chile.

^aEnfermero.

Conflictos de interés: todos
los autores declaran no tener
conflictos de interés.
Trabajo no recibió
financiamiento.

Recibido el de 29 abril de 2018,
aceptado el 22 de junio de 2018.

Correspondencia a:

Vinko Tomicic
Unidad de Cuidados Intensivos
Hospital de Urgencias Asistencia
Pública. Portugal 125. Quinto
piso. Santiago, Chile.
Teléfono: 25681085.
Mesa Central: 25681100.
vtomicic@gmail.com

La sepsis es una de las causas más frecuentes de muerte en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y si ésta progresa a *shock* séptico (SS) refractario, la mortalidad puede llegar a ser $\geq 90\%$, a pesar de administrar tratamiento médico óptimo^{1,2}. La principal causa de muerte son la disfunción orgánica múltiple (DOM) o el *shock* progresivo con hipotensión refractaria.

La inflamación es la respuesta normal que desarrolla el organismo frente a una noxa y se caracteriza por atraer polimorfonucleares, monocitos, oxígeno y nutrientes a la zona afectada, para asistir en el proceso de reparación y cicatrización³. Desafortunadamente, el sistema inmune frecuentemente sobre-reacciona frente a la condición desencadenante (sepsis, trauma, quemaduras, SDRA) conduciendo a una liberación masiva de mediadores inflamatorios, lo cual se ha deno-

minado “tormenta citoquímica”. Las citoquinas constituyen un centenar de pequeñas proteínas que regulan la respuesta inmune donde están incluidas la familia de las interleuquinas, interferón, factor de necrosis tumoral, entre otros⁴.

La tormenta citoquímica agrede al organismo de tal forma, que conduce a un proceso inflamatorio generalizado, originalmente denominado síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS). Este proceso se caracteriza por una cascada de eventos que llevan a la muerte celular, disfunciones orgánicas y finalmente a la muerte. Hoy se sabe que el incremento de los niveles de citoquinas se correlaciona con la gravedad y la mortalidad de la sepsis^{5,6}.

La modulación de la cascada de citoquinas posee el potencial para mitigar la magnitud del SIRS, reduciendo así la gravedad de la enferme-

dad, contribuyendo a que los pacientes puedan recuperarse y sobrevivir. Hasta hace poco, la hemofiltración de alto volumen de inicio precoz^{7,8} y la administración de corticoides⁹ eran las únicas herramientas clínicas que podían limitar la progresión de la cascada de citoquinas; el primero, al filtrar algunas citoquinas proinflamatorias; la segunda, al estimular la síntesis de I- κ B y su unión con la cadena p65, impidiendo la formación del NF- κ B activo, pero ambas indicaciones cuentan actualmente con evidencia débil^{10,11}.

Recientemente, se han desarrollado sistemas extracorpóreos capaces de *adsorber* eficientemente citoquinas de la circulación y así disminuir la respuesta inflamatoria^{12,13}. Estos dispositivos contienen esferas de polímero poroso biocompatible capaces de retirar citoquinas de la circulación y además de otros elementos que pueden contribuir con la respuesta inflamatoria: toxinas bacterianas, bilirrubina, mioglobina, complemento activado y mediadores capaces de promover y amplificar el SRIS. Estos dispositivos son compatibles con la hemodiálisis (HMD), reemplazo renal continuo y con los sistemas de soporte extracorpóreos de la oxigenación. Existen datos clínicos de pacientes con SS y cirugía de revascularización coronaria que han mostrado mejoría hemodinámica y reducción de la necesidad de vasopresores^{12,13}. La dosis acumulativa de éstos últimos se correlaciona con la ocurrencia de insuficiencia circulatoria, acidosis metabólica, falla renal y con la mortalidad en UCI¹⁴.

Al enfrentarnos frecuentemente con pacientes jóvenes con SS refractario a la terapia convencional óptima y al uso de terapias de reemplazo renal con cuadros clínicos potencialmente reversibles, decidimos incorporar un dispositivo de *hemoadsorción* en dos pacientes quirúrgicos graves que se hospitalizaron en nuestra unidad.

Material y Métodos

Se trataron dos pacientes, en la UCI-HUAP, que evolucionaron con SS refractario, que, a pesar de la reanimación con fluidos, uso de vasopresores y corticoides, mantuvieron el lactato mayor a 2,9 mmol/l, necesidad de noradrenalina (NA) \geq 0,3 μ g/kg/min, o la necesidad de asociar adrenalina (AD) para mantener la presión arterial media (PAM) \geq 60 mmHg.

Se utilizó un dispositivo denominado CytoSorb® (CytoSorbents Corporation, Monmouth Junction, NJ, USA) biocompatible, compuesto por polímeros porosos que logran la unión permanente con moléculas entre 5-60 kDa, tales como: TNF- α , IL-1 β , IL-6 y IL-10. Este equipo se anexó a una máquina de HMD convencional, previo a un filtro de diálisis FX 100, que fue programada con QB de 150 ml/min, QD 300 ml/min, tasa de UF cero, que se mantuvo por 24 h. Posteriormente se utilizó solo HMD intermitente extendida. Los pacientes consintieron para la publicación de sus datos manteniendo la confidencialidad.

Resultados

Caso 1

Mujer de 50 años, diabética, hipertensa y dislipidémica, que se presenta en el servicio de urgencia (SU) de HUAP con dolor abdominal difuso. Se describe taquicárdica, taquipneica y mal perfundida. Se hospitaliza y se realiza TAC de abdomen y pelvis que muestra importante íleo colónico sin signos de obstrucción mecánica, ni perforación de víscera hueca, que se interpreta como síndrome de Ogilvie. Se inicia tratamiento antibiótico con ceftriaxona y metronidazol. La paciente evoluciona en malas condiciones, requiriendo intubación orotraqueal, ventilación mecánica (VM) y NA. Evaluada por equipo quirúrgico y en presencia de abdomen agudo se decide ingresar a pabellón. En protocolo operatorio se describe gran cantidad de líquido purulento (\pm 400 cc), necrosis de todos los segmentos del colon, por lo que se realiza colectomía total e ileostomía terminal, aseo con laparostomía e instalación de Abthera.

Ingresa a UCI con diagnósticos de sepsis de foco abdominal, necrosis colónica de etiología no precisada, laparostomía y DOM. Se efectúa reanimación guiada por metas y soporte vital avanzado^{10,15}. Se inicia HMD extendida asociada a Cytosorb 16 h después del ingreso a UCI. La paciente se estabiliza hemodinámicamente a 9 h del inicio de la terapia y la AD pudo ser retirada a las 19 h, momento en que la NA se había disminuido desde 0,6 al ingreso a 0,12 μ g/kg/min (Figura 1). En forma paralela se observó mejoría de los parámetros metabólicos (Figura 2). Al 6° día fue extubada exitosamente. Durante su estadía en UCI la paciente fue sometida a tres aseos qui-

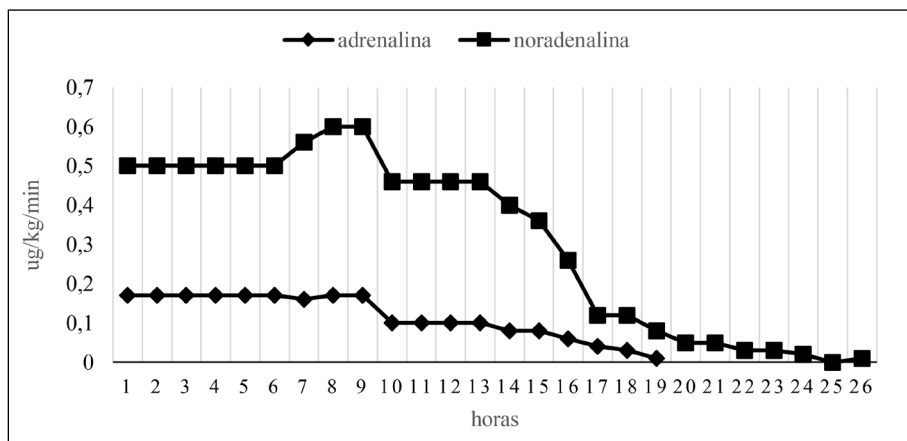


Figura 1. Dosis de NA y AD durante el shock inicial.

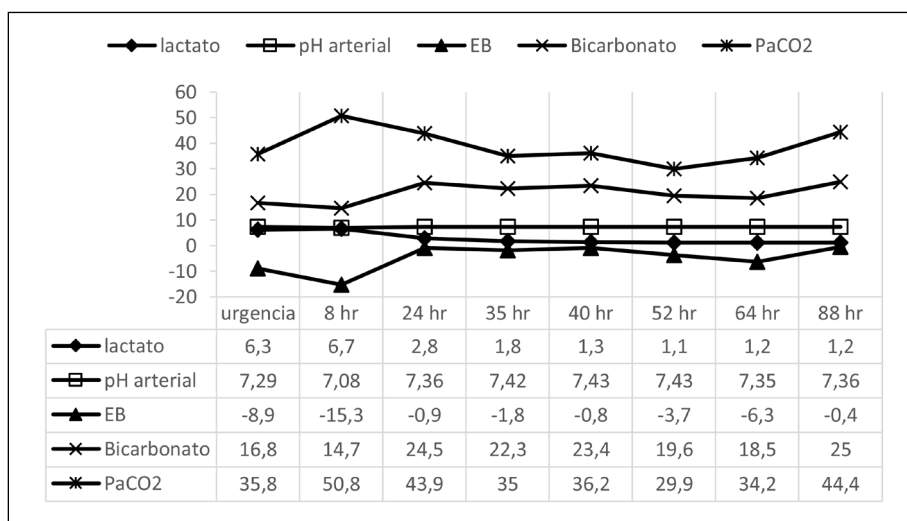


Figura 2. Parámetros metabólicos. Pre, durante y post HMD+hemoadsorción.

rúrgicos antes de cerrar la laparostomía. Durante toda su evolución, la diuresis se mantuvo entre 430 y 1.005 ml/día, requiriendo HMD hasta el día 28 de hospitalización. Las variables demográficas, días de estada en VMI, UCI y UTI se describen en la Tabla 1.

Caso 2

Mujer de 48 años derivada por pie diabético complicado. Llegó a SU HUAP con dolor abdominal tipo cólico en hipocondrio derecho de dos días de evolución, asociado a ictericia sin fiebre. La ecotomografía abdominal descartó alteraciones en vesícula y vías biliares. Se inicia tratamiento antibiótico con ceftriaxona, clindamicina y ami-

lacina. Doce horas después, la paciente ingresa a pabellón en malas condiciones generales, donde desarrolla taquicardia ventricular y PCR que fue reanimado. Se efectúa amputación infracondílea abierta. Ingres a UCI intubada, en VM, taquicárdica, con 0,35 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ de NA, con presión arterial de 54/36 mmHg, acidótica, con síndrome de DOM (hemodinámico, renal, hematológico y hepático). Oligoanúrica e hiperkaliémica, se inicia HMD extendida asociada a Cytosorb 20 h después de su ingreso. La paciente se estabiliza hemodinámicamente a las 10 h de iniciada la terapia (Figura 3). La AD fue retirada a las 5 h de iniciado el procedimiento. Las variables demográficas, días de VM, UCI y UTI en la Tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes y su estadía en unidades críticas

Parámetros	Paciente 1	Paciente 2
Edad	50 años	48 años
Sexo	Femenino	Femenino
APACHE II	24 puntos	23 puntos
Inicio de HMD+Cytosorb	16 h del ingreso	20 h del ingreso
Duración del <i>shock</i>	26 h	16 h
VMI	7 días	6 días
UCI	10 días	8 días
UTI	14 días	10 días

VMI: ventilación mecánica invasiva; UCI: unidad de cuidados intensivos; UTI: unidad de cuidados intermedios.

Discusión

El resultado más importante que muestran los casos descritos es que la asociación de hemodiálisis extendida con flujos bajos asociada con un dispositivo de *hemoadsorción* de citoquinas, fue segura y efectiva en el tratamiento del SS refractario en pacientes quirúrgicos, en los cuales el foco séptico fue removido precozmente. Existe literatura contradictoria respecto de los beneficios de las terapias de reemplazo renal^{7,8} y con el uso de *hemoadsorción* en pacientes con SS¹². Sin embargo, en aquellos pacientes en que existe un grave disturbio del medio interno (pH < 7,1; bicarbonato < 10: exceso de base < -10 y lactato elevado), el uso de esta

asociación ayudó a corregir dichas alteraciones contribuyendo a disminuir las dosis de NA y AD. La reducción pronta del soporte vasoconstrictor obtenida, probablemente atenuó la redistribución de flujo sanguíneo favoreciendo la circulación en los territorios esplácnico y renal, lo que quedó demostrado por la pronta recuperación metabólica (Figuras 2 y 4) y la recuperación parcial de la diuresis en ambos pacientes^{16,17}. Lo anterior, podría reducir la magnitud de la translocación bacteriana desde el tubo digestivo y contribuir a mitigar el desarrollo de DOM, claves en la recuperación del SS¹⁸. Además, se postula que los beneficios observados con la *hemoadsorción* pueden deberse, en parte, a la protección de la función endotelial¹⁹.

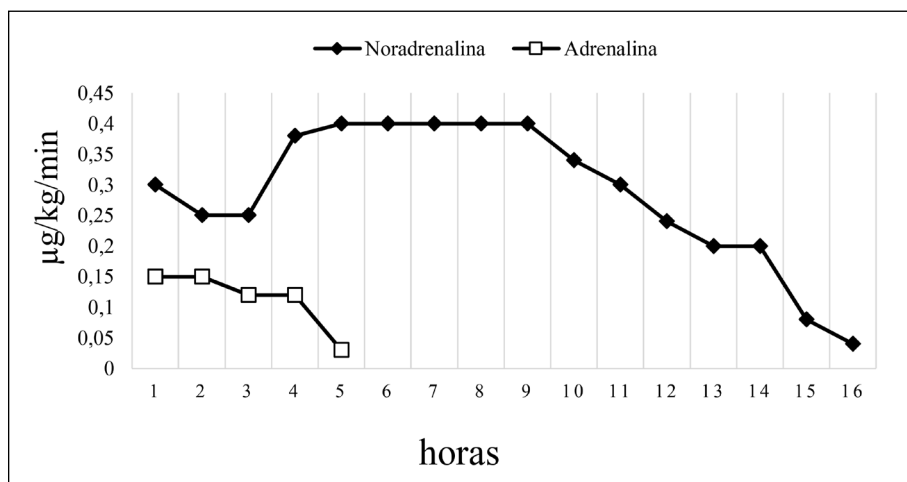


Figura 3. Dosis de NA y AD durante el uso de HMD+hemoadsorción.

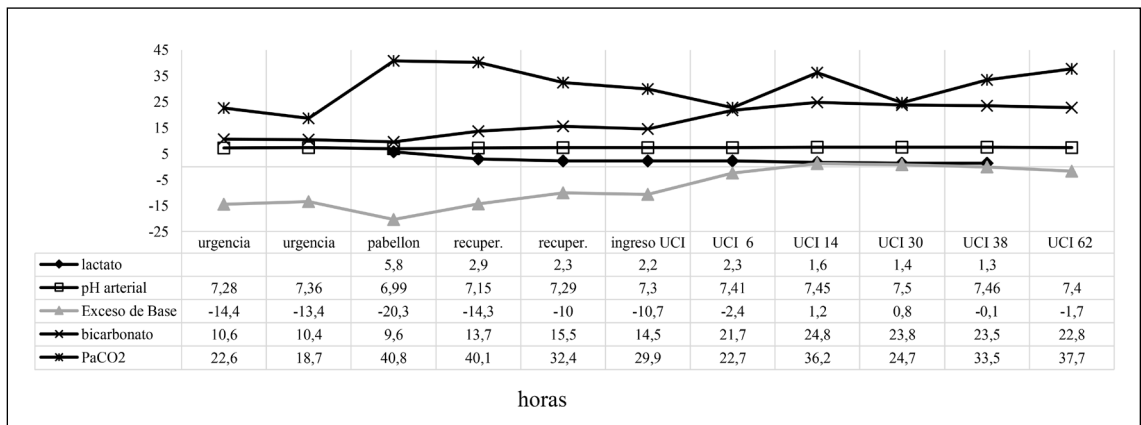


Figura 4. Evolución de los parámetros metabólicos pre, durante y post uso de HMD+hemoadsorción.

Kogelmann et al, reportaron que con la aplicación precoz de estos dispositivos de hemoadsorción (antes de 24 h), los resultados son mejores, tanto en la reducción del uso de vasopresores como en la sobrevida²⁰.

Friesecke et al, observaron que la dosis de NA puede ser reducida significativamente a las 6 y 12 h de iniciada la hemoadsorción: $-0,4 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($p = 0,03$) y $-0,6 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ($p = 0,001$) respectivamente, y la recuperación del SS se puede lograr en 65% de los pacientes. La mortalidad alcanzó el 45% con un SOFA de ingreso de $14,3 \pm 3$ puntos²¹.

En nuestros pacientes fue posible retirar precozmente la AD y disminuir progresivamente la NA hasta suspenderla, siendo utilizada solo en algunas de las sesiones de HMD intermitente.

Estos antecedentes sugieren que el uso combinado de ambas técnicas, en el estadio precoz del SS, se puede considerar en aquellos casos en que las medidas rutinarias han fracasado en superar el shock refractario, atendiendo que su implementación no presenta mayor riesgo que la HMD convencional¹²⁻¹⁴. Es vital la remoción precoz del foco séptico y el uso de antibióticos apropiados. Este dispositivo si bien promisorio, posee un costo elevado y aún falta evidencia consistente sobre su impacto en la mortalidad.

Referencias

- Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, Brunkhorst R, Gerlach H, Grond S, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 606-18.
- Kumar G, Kumar N, Taneja A, Kaleekal T, Tarima S, McGinley E, et al. Nationwide trends of severe sepsis in the 21st century (2000-2007). *Chest* 2011; 140: 1223-31.
- Tomicic V, Guerrero J. Endotelio y sepsis. *Medicina Intensiva* 2005; 29(3): 142-50.
- Clark IA. The advent of the cytokine storm. *Immunology and Cell Biology* 2007; 85: 271-3.
- Oda S, Hirasawa H, Shiga H, Nakanishi K, Matsuda K, Nakamura M. Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis. *Cytokine* 2005; 29: 169-75.
- Kellum JA, Kong L, Fink MP, Weissfeld LA, Yealy DM, Pinsky MR, et al. Understanding the inflammatory cytokine response in pneumonia and sepsis: results of the Genetic and Inflammatory Markers of Sepsis (GenIMS) Study. *Arch Intern Med* 2007; 167: 1655-63.
- Honore PM, James J, Wauthier M, Lee PA, Dugernier T, Pirenne B, et al. Prospective evaluation of short-term, high-volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28: 3581-7.
- Payen D, Mateo J, Cavaillon JM, Fraise F, Floriot C, Vicaut E. Impact of continuous venovenous hemofiltration on organ failure during the early phase of severe sepsis: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2009; 37: 803-10.
- Annan D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review. *JAMA* 2009; 301: 2362-75.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Campaña para sobrevivir a la sepsis:

- recomendaciones internacionales para el tratamiento de la sepsis y el choque septicémico. *Critical Care Medicine* 2017; 45 (3): 486-567.
11. Borthwick EMJ, Hill CJ, Rabindranath KS, Maxwell AP, McAuley DF, Blackwood B. High-volume haemofiltration for sepsis in adults. The Cochrane Collaboration. Published by John Wiley & Sons, Ltd. Copyright, 2017.
 12. Schädler D, Pausch C, Heise D, Meier-Hellmann A, Brederlau J, Weiler N, et al. The effect of a novel extracorporeal cytokine hemoabsorption device on IL-6 elimination in septic patients: A randomized controlled trial. *PLoS One* 2017; 12 (10): e0187015.
 - 13.- Bernardi MH, Rinoes H, Dragosits K, Ristl R, Hoffelner F, Opfermann P, et al. Effect of hemoabsorption during cardiopulmonary bypass surgery - a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent. *Critical Care* 2016; 20: 96.
 - 14.- Dünser MW, Ruokonen E, Pettilä V, Ulmer H, Torgeresen C, Schmittinger CA, et al. Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care* 2009; 13: R181.
 - 15.- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock *N Engl J Med* 2001; 345 (19): 1368-77.
 16. Hosgood SA, Moore T, Kleverlaan T, Adams T, Nicholson ML. Haemoabsorption reduces the inflammatory response and improves blood flow during ex vivo renal perfusion in an experimental model. *J Transl Med* 2017; 15: 216.
 17. Nacul FE, Guia IL, Lessa MA, Tibiriçá E. The effects of vasoactive drugs on intestinal functional capillary density in endotoxemic rats: intravital video-microscopy analysis. *Anesth Analg* 2010; 110 (2): 547-54.
 18. Hernández G, Tomicic V. Effect of catecholamines on splanchnic perfusion in sepsis. *Rev Med Chile* 1999; 127 (6): 719-27.
 - 19.- David S, Thamm K, Schmidt BMW, Falk CS, Kielstein JT. Effect of extracorporeal cytokine removal on vascular barrier function in a septic shock patient. *Journal of Intensive Care* 2017; 5: 12-7.
 - 20.- Kogelmann K, Jarczok D, Scheller M, Drüner M. Hemoabsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Critical Care* 2017; 21: 74.
 - 21.- Friesecke S, Stecher S-S, Gross S, Felix SB, Nierhaus A. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study. *J Artif Organs* 2017; 20 (3): 252.