

2. USO DE HEMOFILTRACIÓN ASOCIADO A FILTROS DE ADSORCIÓN EN PACIENTES CON CITOQUINAS ELEVADAS.

Gabriela Tenorio Cárcamo¹

Silvia Barrios Araya²

¹Post-título de Enfermería del adulto con problemas renales. Escuela de Enfermería PUC

²Autor de correspondencia: Silvia Barrios Araya, profesor asociado. Escuela de Enfermería PUC.

RESUMEN

Introducción: Existen diversas situaciones clínicas, entre ellas el estado séptico, que generan una exagerada y desregulada liberación de citoquinas y mediadores inflamatorios, que producen daño tisular a nivel orgánico. Se ha estudiado la hemofiltración asociado a dispositivos de adsorción de citoquinas, como tratamiento adyuvante en casos de pacientes con hipercitoquinemia.

Objetivo: Conocer el resultado clínico de hemofiltración asociado a filtros de adsorción en pacientes con citoquinas elevadas y/o sépticos.

Metodología: Búsqueda de literatura electrónica en diferentes bases de datos, tales como PubMed, Cochrane Library y Epistemonikos. Se seleccionaron 9 artículos entre 2007-2017.

Resultados: Se describen los efectos del uso de filtros de hemoadsorción de acuerdo a la disminución de ciertos parámetros inflamatorios (citoquinas y proteína C reactiva); además de la hemodinamia y mortalidad/sobrevida. Los resultados muestran que los niveles de citoquinas disminuyen si se asocia al uso de filtros de adsorción, también existe reducción de los niveles de lactato. A nivel hemodinámico, los hallazgos no son concluyentes, aunque la mayoría de los estudios evidencian una disminución en los requerimientos de drogas vasoactivas y una mejoría en la PAM. En cuanto a la reversión del shock, se muestran números positivos, mientras que la tasa de mortalidad igualmente disminuyó.

Conclusiones: Es complicado evaluar si es factible utilizar dispositivos de adsorción de citoquinas en pacientes sépticos en estado crítico, lo cierto es que se necesitan más investigaciones para afirmar que el tratamiento complementario mediante la adsorción de citoquinas con el uso de filtros especializados es un beneficio en pacientes con hipercitoquinemia.

Palabras claves: adsorción, citoquinas, sepsis.

INTRODUCCIÓN

En el tercer Consenso Internacional de definiciones para sepsis y shock séptico, el estado séptico se define como una disfunción orgánica potencialmente mortal, causada por una desregulada respuesta del huésped a la infección¹. Es la manifestación más grave de ésta y se caracteriza por una respuesta inflamatoria sistémica, es decir, una exagerada liberación de citoquinas y diversos mediadores inflamatorios; se produce hipotensión refractaria, acidosis metabólica, daño tisular y un estado de hipoperfusión tisular severa. En estos casos, se requiere volemicización, y en la mayoría de las ocasiones, uso de agentes vasopresores; con el objetivo de mantener la perfusión a nivel de los órganos².

La presencia de shock séptico en unidades críticas es cada vez más frecuente, su incidencia va en progresivo aumento y se mantiene con elevadas tasas de mortalidad que van desde un 30% a un 55%^{3,4}. También es importante considerar el alto costo económico asociado a la atención médica de un paciente séptico, se calcula que en Estados Unidos alcanzan los 17.000 millones de dólares anuales.⁴

Es en ese contexto que la purificación sanguínea extracorpórea es protagonista en la disminución de citoquinas y mediadores proinflamatorios. Se han propuesto como tratamientos coadyuvantes en sepsis y otras alteraciones caracterizadas por un aumento exacerbado de citoquinas^{2,5}.

La hemofiltración (HF) es una técnica universalmente utilizada para el tratamiento de la enfermedad renal aguda, que también representa una alternativa en el contexto séptico. Diversos artículos mencionan que la hemofiltración de alto volumen (HFAV) puede reducir las dosis de las drogas vasoactivas al mismo tiempo que mejora la hemodinamia y la depuración de lactato² sin embargo actualmente existen escasos ensayos clínicos controlados que evidencien efectos significativos en la supervivencia^{2,5}. Considerando lo anterior, es que la hemoadsorción surge como una nueva opción en la eliminación de citoquinas y mediadores inflamatorios⁴.

La adsorción se define como el atrapamiento de moléculas en una membrana, permite la eliminación de grandes partículas que no pueden penetrar la membrana semipermeable

debido a su elevado tamaño⁶. Se utiliza un filtro que posea una membrana con estas características en el contexto de HF continua^{4,5}.

Algunos estudios muestran que la técnica de hemoadsorción asociada a la hemofiltración, muestra una reducción efectiva de los niveles de citoquina y por ende, un beneficio en el tratamiento de pacientes con sepsis u shock séptico⁵.

Existen actualmente en el mercado dispositivos adsorbedores de citoquinas, relativamente nuevos, que tienen por objetivo la disminución de citoquinas circulantes, toxinas bacterianas, hemoglobina libre, bilirrubina, mioglobina y una serie de mediadores inflamatorios sanguíneos. La mayoría contiene en su membrana un polímero altamente biocompatible y poroso que permite adsorber moléculas entre 10 y 55 kDa. La eliminación de sustancias depende de la concentración de éstas, a mayor concentración, mayor eliminación y viceversa, dentro de los que se encuentran CytoSorb, CYT-860-DHP, Lixelle y CTR-001^{4,7,8}. Sin embargo, no se han reconocido grandes diferencias entre los distintos filtros en la adsorción de citoquinas, todos presentan altas tasas de efectividad⁵.

El objetivo es conocer el resultado clínico del uso de hemofiltración asociado a filtros de adsorción en pacientes con citoquinas elevadas y/o sépticos.

La metodología consistió en una búsqueda de literatura electrónica en diferentes bases de datos especializadas, tales como PubMed, Cochrane Library y Epistemonikos. Se utilizaron las siguientes palabras claves: “cytokines”, “septic shock”, “adsorption” y “CytoSorb”. Se consideraron estudios tanto cualitativos como cuantitativos, de los últimos 10 años, artículos sin límite de acceso y sin restricción de idioma. Se obtuvieron 9 artículos, los que se utilizaron en su totalidad para realizar la revisión de literatura. La información se organiza de acuerdo a la reducción de parámetros inflamatorios, hemodinamia y finalmente mortalidad/sobrevida.

RESULTADOS CLÍNICOS RELACIONADOS CON EL USO DE DISPOSITIVOS DE ADSORCIÓN

En la literatura se describen los efectos del uso de filtros de hemoadsorción de acuerdo a la disminución de ciertos parámetros inflamatorios, tales como citoquinas y proteína C reactiva (PCR); además de la hemodinamia y mortalidad/sobrevida. Es relevante destacar, que, en el mercado mundial, el filtro de adsorción más conocido es CytoSorb, por lo que existe más evidencia de este dispositivo que de otros mencionados. A continuación, se darán a conocer los resultados.

Reducción de parámetros inflamatorios

Citoquinas: Un estudio realizó una revisión de diferentes filtros adsorbedores, en el que se comparaban los resultados in vitro, in vivo (animales) y en pacientes. In vitro, el adsorbedor TR-001 alcanza una tasa de adsorción en un 53% para TNF- α , 98% para IL-1 β , 80% para IL-6, 80% para IL-8, 96% para IL-4 y 84% para IL-10. 1. Mientras que el filtro Lixelle, logra adsorber en un 31,2% de TNF- α , 98,5% para IL-1 β , 98,0% para IL-1Ra, 82,9% para IL-6 y 99,9% para IL-8. 1. Por su parte CytoSorb eliminó con rapidez más del 50% de las concentraciones iniciales de TNF- α , IL-6 e IL-10⁷.

Aplicado a pacientes, se muestra que el tratamiento utilizando CYT-860-DHP logró disminuir las concentraciones de citoquinas en el 100% del total de pacientes en estado crítico. Por otro lado, la terapia con el filtro CTR redujo los niveles de citoquinas, tales como IL-6 y TNF- α en un paciente con pancreatitis aguda⁷.

Sin embargo, Cytosorb cuenta con más estudios disponibles realizados en pacientes, los que muestran una disminución de los niveles de citoquinas inflamatorias^{2, 3,4, 5, 7, 9, 10, 11, 12,13}. Uno de estos estudios es un Ensayo Clínico Randomizado (ERC) con 37 pacientes sometidos a cirugía cardíacas con circulación extracorpórea (CEC), procedimiento caracterizado por una respuesta inflamatoria sistémica generada por factores tanto extrínsecos como intrínsecos⁹. La muestra se dividió aleatoriamente en el grupo intervención (circulación extracorpórea con CytoSorb) y en el grupo control (circulación extracorpórea sin Cytosorb), se comparó la eficacia de la terapia en reducción de parámetros inflamatorios, estancia en UCI y mortalidad a 30 días. El estudio no arrojó diferencias significativas en niveles de citoquinas inflamatorias entre el grupo de tratamiento y control para todos los puntos de inspección, aunque no se encontraron efectos negativos en los

resultados clínicos de los participantes⁹.

Por otra parte, se observó que el uso de CytoSorb como terapia de rescate en shock séptico refractario, definido como el aumento niveles de lactato sanguíneo y/o aumento de la dosis de vasopresores requeridos para mantener la presión arterial media (PAM) sobre 65 mmHg. Este estudio analizó los requerimientos de noradrenalina después de 6 y 12 h, el aclaramiento de lactato después de 6 y 12 h, así como también la regresión del shock séptico, los resultados muestran que luego del inicio de la hemoadsorción con CytoSorb, hubo una reducción en los niveles inicialmente altos de IL-6³

Las citoquinas inflamatorias se generan en la circulación y en los tejidos, posterior a la muerte cerebral y se relacionan con disfunción de los órganos donantes antes y luego del trasplante¹⁰. Es por esto que Kellum y sus colaboradores quisieron estudiar la disminución de los niveles de citoquinas utilizando CytoSorb por horas en pacientes con muerte cerebral no aptos para la donación de órganos. Los efectos sobre parámetros inflamatorios, tales como TNF, IL-6 e IL-10 se midieron en sangre antes de la entrada al dispositivo y al final de éste. Este estudio muestra que la eliminación de citoquinas disminuye con CytoSorb entre un 4% a un 30%, sin embargo, no es una diferencia estadísticamente significativa: las concentraciones plasmáticas de IL-6 y de TNF disminuyeron significativamente después de la primera hora de terapia, no así la IL-10¹⁰.

Tomescu y cols (2017), reporta en un estudio cuyo objetivo fue evaluar el filtro CytoSorb en la reducción de los efectos adversos de la respuesta inmune en situaciones de rechazo al injerto primario hepático, cuantificó los niveles de citoquinas en tres instancias en relación al trasplante hepático: antes de iniciar la terapia de reemplazo renal, al final de la fase anhepática (sin presencia anatómica/funcional del hígado) y al final del procedimiento. Sin embargo, dado que existió compromiso hemodinámico, se indicó una segunda sesión de HF con CytoSorb y una nueva medición de parámetros inflamatorios. Posterior a la técnica, se observó una notable disminución de citoquinas proinflamatorias y anti-inflamatorias, especialmente para IL-6, IL-10 y proteína quimiotáctica monocítica 1, además se recuperó la función hepática en los 5 días siguientes¹¹.

Un caso clínico de un paciente con shock séptico secundario a la aparición de fascitis necrotizante producida por estreptococos β -hemolítico que ingresa por fractura en una extremidad superior, desarrolló una infección de la herida operatoria que finalmente progresa a fascitis necrotizante, requiriendo ventilación mecánica; se midieron niveles de citoquinas y destaca IL-6 elevadas. Se decide tratar con CytoSorb por 4 días, procedimientos bien tolerados y que muestran una disminución estadísticamente significativa de IL-6 (de 70000 a 66 pg/ml), sumado a una mejora del estado general del paciente¹³. También existe un reporte acerca de un caso de shock séptico con foco urinario, en tratamiento con agentes vasoactivos, ventilación mecánica y volemicación, al paciente se le apoyó con terapia de sustitución renal asociado al dispositivo CytoSorb por 24 horas, sin embargo, en el estudio no se describe si existió alguna variación en los valores de citoquinas¹⁴.

Proteína C Reactiva (PCR): En el estudio de Bernardi y cols (2016) en pacientes sometidos a cirugía CEC, éstos declaran que no hubo ninguna diferencia en los parámetros inflamatorios, tales como PCR o procalcitonina⁹. A diferencia de un estudio que utilizó CytoSorb en trasplante hepático, que muestra una disminución de los niveles de PCR luego del segundo tratamiento con el dispositivo. La PCR inicial era 24mg/L, luego de la primera terapia fue 22.6 mg/L y después de la segunda sesión fue 5,51mg/L. Sin embargo, los autores no lo mencionan como un resultado relevante¹¹.

En el contexto de shock séptico, Kogelmann y cols (2017) realizaron un estudio con CytoSorb en 26 pacientes sépticos para evaluar el impacto a nivel hemodinámico y parámetros clínicos importantes. Todos los participantes tuvieron, al menos, un tratamiento

con este dispositivo. El filtro se cambió cada 24 horas y la terapia se dio por finalizada cuando la demanda de agentes vasoactivos finalizara o el shock se revirtiera. Los resultados muestran una disminución de PCR en 53,8% del total de pacientes.

Hemodinamia: In vivo, CytoSorb muestra un incremento positivo de la presión arterial media en ratas sépticas. Por otro lado, en pacientes críticos tratados con Lixelle, se evidencia una mejoría en la presión arterial y 5 pacientes se recuperaron del estado de shock⁷.

En el ECR de CEC utilizando CytoSorb, no se encontraron diferencias entre ambos grupos en la necesidad de drogas vasoactivas (noradrenalina, dobutamina o levosimendán)⁹. Al contrario, los resultados del estudio en el rescate de shock refractario con CytoSorb revelan una disminución estadísticamente significativa de la dosis de noradrenalina. La dosis inicial en promedio fue 1,7 mcg/kg/min, después de 6 fue 1,3 mcg/kg/min y luego de 24 horas fue 0,3 mcg/kg/min. Por otro lado, se destaca que el aclaramiento de lactato mejoró de manera estadísticamente significativa³.

Por otra parte, en contexto del estudio de trasplante hepático, la utilización de CytoSorb luego de la segunda terapia, se asoció a una evidente recuperación hemodinámica: el índice cardiaco disminuyó de 7,2 a 4,1 l/min/m², niveles séricos de lactato mejoraron y permitió una normalización de los valores de la saturación venosa central de oxígeno¹¹.

Además, se evidencia una mejora en la hemodinamia asociado con la disminución en los requerimientos de drogas vasopresoras (noradrenalina) en el shock séptico secundario a fascitis necrotizante, se inicia con 1,18 mcg/kg/min antes del primer tratamiento y finaliza con 0,08 mcg/kg/min luego de la última terapia utilizando CytoSorb¹³. En el estudio de shock séptico con foco urinario, se menciona que existió una mejoría hemodinámica, reducción de dosis de noradrenalina y suspensión de otros vasopresores. Además, aumentó la diuresis y la adaptación al ventilador mecánico, con mejora de parámetros respiratorios¹⁴.

En la investigación realizada en 26 pacientes con diagnóstico de sepsis, los resultados evidencian una disminución de la dosis de vasopresores en un 67%, además se describe la estabilización hemodinámica y una mejora en los niveles plasmáticos de lactato en un 26,4%⁴. Estos efectos se mantuvieron hasta más de 72 horas después del último tratamiento con CytoSorb⁴.

Mortalidad y Supervivencia: Estudios realizados en animales muestran una disminución de la tasa de mortalidad luego de 120 o 180 minutos de terapia con filtros CTR o Lixelle, posterior a administración de endotoxinas. En tanto, el tratamiento con CytoSorb arrojan una mejor tasa de supervivencia a corto plazo en la ligadura cecal y el shock séptico, también inducido por punción⁷.

En el Ensayo Clínico Randomizado de la cirugía con circulación extracorpórea, todos los pacientes sobrevivieron al período de 30 días, excepto un paciente del grupo intervención que murió el día 22 postoperatorio a causa de múltiples complicaciones quirúrgicas. En el estudio del shock refractario, la resolución del shock se logró en el 65% de los casos (13 pacientes), aunque 18% fallecieron a debido al shock, mientras que el 24% sobrevivió a los 28 días³.

Por su parte, el 38% de pacientes estudiados lograron una reversión del shock con uso de CytoSorb. Estos participantes tuvieron una disminución en los requerimientos de vasopresores, en tanto que los que no sobrevivieron a los 28 días se mantuvieron con las dosis de catecolaminas⁴. En aquellos pacientes en los que el tratamiento con CytoSorb se inició dentro de las 24 horas establecido el diagnóstico, la tasa de mortalidad fue menor, mientras que en aquellos en los que se retrasó el inicio de terapia, se evidencia una respuesta deficitaria en términos de supervivencia y disminución de drogas vasopresoras⁴. Por otro lado, se menciona que pacientes médicos parecían obtener mayores beneficios que los pacientes posquirúrgicos en términos de supervivencia. La mortalidad a 28 días, UCI y hospital fue de 61.54%, 73.08% y 80.77%, respectivamente⁴.

CONCLUSIONES

Existen diversas situaciones clínicas que generan un aumento desenfrenado de liberación de citoquinas, produciéndose generalmente shock séptico. Como efecto existe alteración en la función de los órganos y una inflamación a nivel sistémico. Es por esto que cualquier terapia que logre disminuir los niveles séricos de citoquinas, se considera favorable.

Se han realizado algunos estudios con el objetivo primario de evaluar la eficacia de los dispositivos adsorbedores en la reducción de citoquinas, además de examinar los cambios

a nivel hemodinámico y tasas de mortalidad/supervivencia. Los resultados, a modo general, muestran que los niveles de citoquinas si disminuyen si se asocia al uso de filtros de adsorción (especialmente CytoSorb, que al ser el más conocido en este ámbito, tiene más estudios que lo avalan); también se muestra una disminución de los niveles de lactato. A nivel hemodinámico, los resultados no son concluyentes, pese a que en la mayoría de los estudios se evidencia una disminución en los requerimientos de dosis de drogas vasoactivas y una mejoría en la PAM. En cuanto a la reversión del shock, la estadística arroja números positivos, dado que al menos el 38% de los pacientes lograron superarlo. Mientras que la tasa de mortalidad igualmente disminuyó.

Es complicado evaluar si es factible utilizar dispositivos de adsorción de citoquinas en pacientes sépticos en estado crítico, lo cierto es que se necesitan más investigaciones, idealmente ensayos clínicos randomizados para afirmar que el tratamiento complementario mediante la adsorción de citoquinas con el uso filtros especializados es un beneficio en pacientes con hipercitoquinemia, ya sea en shock o en otro contexto clínico.

REFERENCIAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *Jama* [Internet]. 2016;315(8):801. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2016.0287>
2. Bruhn A, Pairumani R, Hern G, Asistente P, Intensiva M, Programa R, et al. Manejo del paciente en shock séptico-Management of the septic shock patient. *Rev Medica Clin Las Condes*. 2011;22(3):293–301
3. Friesecke S, Stefan SS, Stephan G, Nierhaus A. Extracorporeal cytokine elimination as rescue therapy in refractory septic shock: a prospective single-center study. *J Artif Organs*. 2017;20(3):252–9.
4. Kogelmann, K., Jarczak, D., Scheller, M., Drüner, M. Hemoadsorption by CytoSorb in septic patients: a case series. *Crit Care*. 2017;21(74):1–13
5. Houschyar, K., Pyles, M., Rein, S., Nietzsche, I., Duscher, D., Zeshaan, M., et al. Continuous hemoadsorption with a cytokine adsorber during sepsis. *Int J Artif Organs*. 2017;40:205–11.
6. Romero-García M, de la Cueva-Ariza L, Delgado-Hito P. Actualización en técnicas continuas de reemplazo renal. Vol. 24, *Enfermería Intensiva*. 2013. p. 113–9.
7. Taniguchi T. Cytokine Adsorbing Columns. *Contrib to Nephrol J*. 2010;166:134–41.
8. CytoSorb. **Removing the Fuel to the Fire of Inflammation**. Disponible en: <http://cytosorbents.com/products/cyto-sorb/>
9. Bernardi MH, Rinoesl H, Dragosits K, Ristl R, Hoffelner F, Opfermann P, et al. Effect of hemoadsorption during cardiopulmonary bypass surgery – a blinded, randomized, controlled pilot study using a novel adsorbent. *Crit Care* [Internet]. 2016;20(96):1–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1270-0>
10. Kellum J a, Venkataraman R, Powner D, Elder M, Hergenroeder G, Carter M. Feasibility study of cytokine removal by hemoadsorption in brain-dead humans. *Crit Care Med*. 2008;36(1):268–72.
11. Tomescu DR, Dima SO, Ungureanu D, Popescu M, Tulbure D, Popescu I. First report of cytokine removal using CytoSorb in severe noninfectious inflammatory syndrome after liver transplantation. *Int J Artif Organs*. 2016;39(3):136–40
12. Hetz H, Berger R, Recknagel P, Steltzer H. Septic shock secondary to β -hemolytic streptococcus-induced necrotizing fasciitis treated with a novel cytokine adsorption therapy. *Int J Artif Organs*. 2014;37:422–6

13. Basu R, Pathak S, Goyal J, Chaudhry R, Goel RB, Barwal A. Use of a novel hemoadsorption device for cytokine removal as adjuvant therapy in a patient with septic shock with multi-organ dysfunction: A case study. *Indian J Med Res.* 2017;18(12):822 FACULTAD