

**FUNDAMENTOS DE LAS TERAPIAS DE
PURIFICACIÓN EXTRARRENAL EN SEPSIS**

¹FERNANDO LOMBI, ²HERNÁN TRIMARCHI

¹Médico de planta del servicio de nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

²Jefe del servicio de nefrología, Hospital Británico de Buenos Aires, Argentina

Título abreviado: Terapias de purificación extrarrenal

Número total de palabras del artículo: 2773 palabras

Dirección postal: Dr. Fernando Lombi, Servicio de Nefrología, Hospital Británico,
Perdriel 74, 1280 Buenos Aires, Argentina

e-mail: fernandolombi@gmail.com

En estos últimos años las terapias de purificación extrarrenal (TPE) han concitado una gran atención dado la propiedad de las mismas de “regular” o “modular” o “morigerar” la respuesta inflamatoria.

La gran mayoría de los trabajos de investigación en los cuales se aplicaron las TPE se circunscribieron a la sepsis y sin lugar a dudas, la pandemia por COVID 19 potencio la utilización de estas técnicas dados los fundamentos teóricos por los cuales se modularía o removerían mediadores inflamatorios disminuyendo de esta forma los efectos deletéreos a nivel multiorgánico. La gran versatilidad de las TPE le confieren a las mismas la propiedad de complementarse con distintas técnicas de reemplazo de la función de los otros órganos de la economía, recibiendo esta estrategia terapéutica actualmente el nombre de ECOS (Extracorporeal Organ Support).¹

La sepsis se ha definido como una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta inmune desregulada de un huésped a la infección. Numerosos factores contribuyen a esta desregulación (Fig.1):²

- a. *Citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias*
- b. *Patrones moleculares asociados a patógenos (PAMP`s)* como exotoxinas y endotoxinas bacterianas, micotoxinas
- c. *Patrones moleculares asociadas a daños (DAMP`s)* liberados por las células lesionadas
- d. *Factores específicos del huésped* (activación del complemento y procalcitonina)

Las complejas interacciones que involucran tales sustancias pueden provocar una grave disfunción del sistema inmunológico, que va desde una destructiva desadaptación al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) a la inmunosupresión avanzada.

Los PAMP`s a menudo desencadenan la cascada inicial de la sepsis activando a las células de la inmunidad innata por medio del estímulo de citoquinas proinflamatorias, de la activación del complemento, y otros mediadores que incluyen a los DAMP`s liberados por la lesión directa de los PAMP`s sobre las células de la economía.²

Una vez que se liberan en el torrente sanguíneo, tanto los DAMP`s como los PAMP`s, desencadenan respuestas a través del estímulo de receptores de reconocimiento de patrones (Toll like receptors). Las elevaciones persistentes de los DAMP`s contribuyen a la lesión orgánica lo cual contribuye al síndrome de disfunción multiorgánica.²

De estas observaciones se desprende que la eliminación, no solo de las citoquinas, sino también de los PAMP`s, DAMP`s, y de otros mediadores inflamatorios de la sangre,

podrían contribuir a la modulación de la respuesta inflamatoria sistémica y de esta forma mejorar la evolución de los pacientes.²

La relación entre la sepsis y la injuria renal aguda (IRA) es bidireccional, dado que los mismos propician la aparición del otro. La causa más frecuente de IRA en las unidades de cuidados intensivos (UCI) es la sepsis 40,7%, la incidencia anual de la IRA séptica (IRA-S) es de 1,4 cada 1000 habitantes.³ Así mismo, Mehta reportó que el 40% de los pacientes críticamente enfermos desarrollan sepsis después de presentar IRA.⁴

Varios sistemas de órganos están involucrados en las enfermedades críticas donde el deterioro inicial de la función de un órgano es a menudo seguido de disfunción o daño en otros órganos. La secuencia inicial de eventos a menudo deriva en un círculo vicioso que conduce a una continua interacción negativa entre órganos (cross-talk) y un progresivo empeoramiento del síndrome.²

Conceptualmente la respuesta inflamatoria consta de una respuesta pro inflamatoria (respuesta inmune innata) y una respuesta anti inflamatoria (respuesta inmune adaptativa) del equilibrio de ambas se determinará la evolución del paciente encontrándose 4 escenarios posibles (Fig. 2):⁵

1. Muerte temprana por una abrumadora respuesta inflamatoria desregulada
2. Recuperación del paciente recuperación de la homeostasis a partir de un balance entre la respuesta pro inflamatoria/anti inflamatoria
3. Shock séptico motorizada por una tormenta de citocinas que lleva a la muerte tardía por inflamación intratable que induce la falla orgánica
4. Inmunoparálisis muerte “muy” tardía por inmunosupresión persistente e infecciones recurrentes

Teniendo en cuenta estas consideraciones las TPE actuarían removiendo mediadores citotóxicos como endotoxinas e interleukinas, reprogramando la inmunidad innata a través de la modulación de gradientes quimiotácticos, protegiendo el epitelio renal y del hígado removiendo DAMP`s / PAMP`s y removiendo directamente microorganismos.⁵

Terapia de purificación extracorpóreas

Las TPE como la hemodiálisis o la hemofiltración se han utilizado con éxito durante varias décadas con el fin de reemplazar la función renal en pacientes críticamente enfermos con insuficiencia renal. La idea de utilizar terapias extracorpóreas para la sepsis provino de la observación ocasional de que los pacientes sépticos con IRA

tratados con terapias de reemplazo renal (TRR) mostraron una rápida y significativa mejoría de la hemodinamia con un requerimiento reducido de soporte vasopresor pocas horas después de la aplicación de la circulación extracorpórea.⁵ Experimentos adicionales demostraron que el ultrafiltrado recuperado de pacientes sépticos tratados con hemofiltración e inyectados en animales sanos produjo síntomas de sepsis. Esta mejora se basaría en una posible reducción de la circulación mediadores químicos eliminados en el ultrafiltrado.⁶ No obstante, dicha hipótesis ha creado posiciones conflictivas que nunca se resolverán hasta que no se efectúen ensayos bien diseñados y adecuadamente potenciados. Incluso como criterio de valoración de estos estudios, se cuestiona si la mortalidad es el único criterio a valorar, ya que la hipótesis de la concentración máxima basada en la concepción de que la eliminación no selectiva de los picos de mediadores pro y antiinflamatorios podría contribuir a la restauración, generaría cierto grado de homeostasis inmunitaria y reduciendo el severo desequilibrio generado por la respuesta exagerada del huésped.⁶

Mecanismos de purificación extrarrenal

Dentro de los principales mecanismos físicos de purificación extrarrenal se destacan la *difusión* que tiene un especial impacto en la remoción de moléculas de bajo peso molecular (PM) < 120 Daltons, la *convección* que tiene un impacto especial en la remoción de moléculas de pequeño y mediano PM hasta 5000 Daltons y la *adsorción* que permite la remoción de moléculas de alto PM por arriba de los 5000 Daltons.⁷

Con la evolución de los materiales la *adsorción* es el mecanismo de purificación extrarrenal que concita la mayor atención.

Clasificación de las técnicas de purificación extrarrenal⁶

- **Hemofiltración de alto volumen (HFAV) o Hemofiltración de alto *cut off* (HFAC):** Ultrafiltración de moléculas de tamaño medio
- **Técnica de adsorción por filtración de plasma acoplado (CPFA):** Terapias híbridas que combinan convección y la adsorción
- **Terapias de asistencia tubular renal:** Combinan las terapias celulares y membranas artificiales

- **Técnicas adsorbentes:** Membranas no selectivas, membranas semi selectivas, filtros selectivos y filtros no selectivos.

Hemoperfusión

Utiliza como medio físico la adsorción que se considera un mecanismo complementario para la eliminación de solutos, el cual se basa en la unión directa de solutos a membranas o materiales sorbentes contenidos dentro de un filtro (unidad de adsorción). Los materiales sorbentes tienen como objetivo minimizar la pérdida de moléculas no deseadas (como nutrientes y antibióticos) y ser lo más biocompatibles posibles.

Según su origen los sorbentes pueden ser:⁷

Naturales

- Zeolites (silicato de aluminio) polímeros inorgánicos con notable porosidad que pueden modificarse sintéticamente para controlar la estructura del sistema de poro interno.
- Poros de carbono que son polímeros orgánicos derivado de celulosa fabricados a través de procesos de oxidación térmica controlada

Sintéticos

- Casi todos los monómeros son susceptibles de cross-linking y pueden transformarse en grandes moléculas poliméricas a través del divinylbenzeno.

Otro aspecto importantes es el acomplamiento de estos materiales, los sorbentes pueden presentarse en forma de: *polvo, escamas, fibras, granulos y esferas* (Fig. 3).⁷ La disposición en el espacio es de significancia dado que la relación superficie / volumen (S / V) es alta en partículas sorbentes con un área de superficie efectiva que varía de 300 a 1.200 m²/gr. Lo cual implica clínicamente que 1 g de sorbente proporcionará una superficie potencial para la adsorción de 1.000 m². Las partículas sorbentes aisladas tienen un diámetro entre 50 μm y 1.2 cm, la capacidad de depuración de un filtro de hemodiálisis equivale a 2 m² (una mesa de tenis de mesa) pero si lo comparamos con la capacidad de depuración de un filtro de hemoperfusión el mismo llega a 45.000 m² (es decir el equivalente en tamaño a 4 campos de fútbol). Esta sorprendente capacidad depurativa se logra a través de una distribución uniforme del flujo interno de la fase fluída, los perfiles de distribución de flujo uniforme se obtienen usando esferas o perlas de igual tamaño, ésta particularidad es esencial dado que un empaque inadecuado

favorecerá la “canalización” que afecta la cantidad de soluto adsorbido por unidad de sorbente e influye en el proceso de saturación de la unidad. ⁶

Por otro lado, es destacable que la sangre es un fluido no newtoniano, es decir que la distribución responde a una temperatura y viscosidad dada. ⁷

Un paso crucial para eliminar moléculas en solución cuando toman contacto con el sorbente es el proceso conocido como “transferencia de masa” que consiste en cambiar la composición de soluciones a partir de transferir una sustancia a través de otra a escala molecular (no implica necesariamente una reacción química). En este proceso se reconocen 3 fases: ⁷

- **Fase externa:** transferencia de masa (interfase) del soluto por convección desde la fase fluida a través de una película delgada o capa límite a la superficie externa del sorbente.
- **Fase interna:** transferencia de masa del soluto por convección a través del poro desde la superficie exterior del adsorbente a la superficie interna de la estructura porosa.
- **Difusión superficial** y adsorción del soluto sobre la superficie porosa del material adsorbente.

Una vez que la molécula llega a la superficie del sorbente, intervienen diferentes mecanismos químicos y físicos:⁷

- **Fuerzas de van der Waals** son generadas por la interacción entre electrones de una molécula y el núcleo de otra molécula; Estos son débiles y generalmente reversibles.
- **Enlaces iónicos** generados por atracción electrostática entre iones cargados positiva y negativamente; Estos son típicos de las resinas de intercambio iónico.
- **Enlaces hidrofóbicos** representan fuertes fuerzas de unión que son generadas por afinidad hidrofóbica de las moléculas de sorbente y soluto.

A partir de este momento es esencial la biocompatibilidad del material que debe orientarse más hacia la prevención de reacciones no deseadas en la circulación (desde la activación del complemento hasta la liberación de citocinas), leucopenia, trombocitopenia, desarrollo de anticuerpos y adsorción significativa de albúmina. Estos efectos pueden mitigarse recubriendo la superficie de un material biocompatible como la polisulfona, lo cual impactará en la eficiencia del sorbente. ⁷

Un metaanálisis sobre los efectos beneficiosos de las TPE sobre la mortalidad, revelo que principalmente los resultados se debieron a los estudios que evaluaron la

hemoperfusión con polimixina-B (PMXHP, Toraymyxin®, Japón). El estudio EUPHAS no solo mostro una mejoría en los perfiles hemodinámicos y los patrones respiratorios, sino que también demostró un beneficio en la supervivencia de los pacientes sépticos.⁸ Desafortunadamente, los siguientes ensayos ABDOMIX y EUPHRATES no confirmaron estos prometedores hallazgos.⁸ No obstante, en un análisis post hoc del estudio EUPHRATES, los pacientes con shock séptico refractario, SOFA > 9 y una actividad de endotoxina (EAA) $\geq 0,6$ a 0,89, tuvieron una reducción de la mortalidad a los 28 días < 10,7 % (p: 0.0474) (31,9% vs 36,9%) en comparación del grupo control [70]. Editoriales de algunos de los investigadores de los trabajos citados concluyen que el uso de membranas adsorbentes para endotoxinas no puede ser recomendado para reducir la mortalidad en ausencia de trials randomizados controlados.⁸

El uso CytoSorb® (Cytosorbents, NJ, EE. UU.) se sustenta en la creación de un gradiente de remoción de citocinas: “teoría citocinética” por el cual se promueve la remoción de éstas, especialmente la IL 6 dado la creciente evidencia sobre la relación de la sepsis y la concentración de ella. No obstante, un estudio que incluyo 100 pacientes con sepsis / shock séptico y lesión pulmonar aguda hallaron que en un solo paso se eliminaba un 5-18% de IL-6, pero sin disminución de los niveles de IL-6 con el tratamiento. Otro estudio en 30 pacientes que comparan la utilizacion de CytoSorb® con la atención estándar durante la cirugía de revascularización cardiopulmonar no se observó disminución de las citocinas proinflamatorias o antiinflamatorias, ni mejoría de los resultados clínicos relevantes.^{6,8} No obstante, en abril de 2020, la FDA autorizó temporalmente el uso de emergencia de CytoSorb de 300 para el tratamiento de la “tormenta de citocinas” en pacientes con COVID-19.⁹ Basado en estudios experimentales y la experiencia clínica, la FDA concluyó que CytoSorb podría ser eficaz en el tratamiento de ciertos pacientes con COVID-19 promoviendo la eliminación de citocinas proinflamatorias. Por tanto, estas terapias, aunque consideradas como intervenciones "bajo investigación científica", "rescate" o "uso compasivo", siguen representando una opción para tratar la “toementa de citocinas” severa en particular, para pacientes con COVID-19 donde faltan alternativas farmacológicas. Si bien no existe un consenso definitivo para su uso las indicaciones se centrarían en pacientes con shock refractario, APACHE > 25, hiperbilirrubinemia (> 200 $\mu\text{mol/L}$), altos niveles de procalcitonina y altos niveles de IL-6 (> 300 pg/ml).

Otro filtro con propiedades adsortivas especiales esta representado por el oXiris®, el cual esta formado por 3 capas: AN69 (acrilonitrilo y metalilsulfonato sodico) lo cual le

confiere propiedades adsortivas, polyethylene-imine promueve la unión selectiva a endotoxinas y heparina que contrarresta el aumento de trombogenicidad generado por la presencia de polyethylene-imine. Esta combinación de materiales le confiere 4 propiedades en 1: *depuración renal, propiedades antitrombóticas, eliminación de mediadores inflamatorias y endotoxinas.* La mayoría de los estudios o casos clínicos notificados han incluido pacientes con sepsis debido a bacterias gramnegativas porque las endotoxinas son un componente clave de tales microorganismos a diferencia de las bacterias Grampositivas. Sin embargo, éste tratamiento también podría ser beneficioso en caso de shock séptico debido a bacterias grampositivas, ya que la hipoperfusión intestinal a menudo conduce a una translocación de bacterias gramnegativas del tubo digestivo a la sangre. La gravedad de la sepsis y el nivel de endotoxinas también podrían ayudar al médico a seleccionar a los pacientes que se beneficiaran al máximo del tratamiento con oXiris® (experimentos in vivo demostraron que $EAA \geq 0.9$ se correlacionan con una carga de endotoxina de más de 50 $\mu\text{g} / \text{ml}$, muy superior a la capacidad del adsorbente). Se necesitan trials randomizados controlados para confirmar estos resultados. ⁸

La adsorción con cartucho Jafron HA-330® se estudió en múltiples cohortes en el contexto de afecciones inflamatorias como sepsis, lesión pulmonar aguda (LPA), hepatitis y pancreatitis. En las diferentes cohortes, se objetivo una notable reducción de mediadores inflamatorios. Estos filtros contienen perlas adsorbentes de resina neutro macroporosa hechas de copolímero de estireno- di vinyl-benceno. El diámetro promedio de las perlas de resina es de 0.8 mm (0,60 a 1,18 mm). Las distribuciones del tamaño del poro de resina son 500 D – 60 kD. La modulación del tamaño del poro de las resinas sorbentes permite la eliminación de un amplio espectro de pesos moleculares. ⁶ Se destacan 2 estudios chinos que utilizaron estos filtros, evaluaron a 44 pacientes sépticos con injuria pulmonar aguda, en comparación con solo la terapéutica estándar (vasopresores, antimicrobianos, ventilación mecánica, fluidoterapia), estos pacientes disminuyeron la concentración citocinas, se acortó el tiempo de internación en UCI y la mortalidad en UCI (12,5% en el grupo HP frente al 45% en el grupo control, $p = 0,02$), pero no mejoró la mortalidad hospitalaria a los 28 días. Los mismos autores posteriormente compararon la HP con la terapia estándar en 46 pacientes con injuria pulmonar aguda inducida por sepsis extrapulmonar. La hemoperfusión redujo en forma significativa de la interleucina (IL) -1 y factor de necrosis tumoral- α en el lavado broncoalveolar y plasma ($p < 0,05$). También resultó en la mejora del perfil

hemodinámico, disminuyó la duración de la ventilación mecánica, la duración de la TRRC y se asoció con una menor mortalidad en UCI (6/25 [24%] vs 12/21 [57,14%], $p = 0,02$) y mortalidad a los 28 días (7/25 [28%] vs 14/21 [66,7%], $p = 0,009$).⁶

Catapultado por la pandemia COVID-19 la FDA otorgó la autorización para uso de emergencia en pacientes con COVID-19 ingresados en la UCI con insuficiencia respiratoria confirmada o inminente de Seraph® 100 Microbind®, el mismo contiene perlas de polietileno de ultra-alto peso molecular unido a Heparina, el mismo está aprobado para la reducción de patógenos del torrente sanguíneo como agente único o como complemento de los agentes antiinfecciosos convencionales. Bacterias, virus, hongos y toxinas se unen a la heparina inmovilizada de manera similar a la interacción con heparán sulfato en la superficie celular. Este enlace es no reversible y los patógenos son eliminados del torrente sanguíneo.¹⁰

La coupled plasma filtration adsorption (CPFA) implica una técnica que acopla la filtración y la adsorción del plasma. Después del sorbente, el plasma vuelve al circuito sanguíneo y la sangre completa ya reconstituida, se somete a hemofiltración o hemodiálisis. Dos estudios que incluyeron 207 pacientes investigaron el impacto de la CPFA sobre la mortalidad, en ellos se comprobó que no hubo ningún beneficio sobre la mortalidad asociada (45,1 vs 51,4%; OR 0,50 [0,10–2,47]; $p = 0,40$; $I^2 = 64\%$).¹¹

Conclusión

Si bien el marco teórico de aplicación de las TPE tendría su sustento en los pacientes con COVID 19, no existe consenso sobre su uso o bien sobre los criterios biológicos y clínicos para iniciar, monitorear o suspender las TPE.

El interrogante todavía no se ha develado pese a las nuevas investigaciones con respecto a porque fallan los estudios de efectividad de las TPE, algunos argumentos en este sentido se apoyan en:⁶

Falla en la selección de pacientes. Las series de casos incluyen pacientes con una alta mortalidad predicha de acuerdo con el shock séptico.

Timing de inicio desconocido de las TPE. Todo parecería apuntar a un inicio temprano del tratamiento para maximizar el beneficio o bien utilizarla en la fase de inmunodepresión para reducir la inflamación, es decir, cuando la regulación negativa es modesta o está ausente.

Desconocimiento de cuanto debe durar inicialmente el tratamiento. ¿Debe ser de 12 o 24 Hs? ¿Por cuantos días?

Un enfoque pragmático podría ser dirigido por los niveles de citoquinas. Por el momento no existe suficiente evidencia que sustente su uso de rutina en la sepsis. ¹¹

BIBLIOGRAFÍA

1. Husain-Syed F, Ricci Z, Brodie D, Vincent JL, Ranieri VM, Slutsky AS, et al. Extracorporeal organ support (ECOS) in critical illness and acute kidney injury: from native to artificial organ crosstalk. *Intensive Care Med.* 2018; 44(9):1447–59.
2. Mervyn Singer, Clifford S Deutschman, Christopher Warren Seymour, Manu Shankar-Hari Djillali Annane, Michael Bauer, Rinaldo Bellomo, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016 23; 315(8): 801-10.
3. Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni LG, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med* 2015; 41(8): 1411-23.
4. Mehta R.L., Bouchard J. Soroko S.B., et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease. *Intensive Care Med* (2011) 37:241–248.
5. Honore P.M., Hoste E. , Molnár Z. , Jacobs R. , Joannes-Boyau O. , Manu M., Forni L. G.. Cytokine removal in human septic shock: Where are we and where are we going?. *Ann. Intensive Care* 2019; 9:56.
6. Ankawia G., Fana W., Pomarè Montina D., et al. A New Series of Sorbent Devices for Multiple Clinical Purposes: Current Evidence and Future Directions. *Blood Purif* 2019; 47: 94–100.
7. Clark W.R., Ferrari F., La Manna G., Ronco C.. Extracorporeal Sorbent Technologies: Basic Concepts and Clinical Application. *Contrib Nephrol. Basel, Karger*, 2017; 190: 43-57.
8. Monarda C., Rimmelé T, Claudio Ronco C. Extracorporeal Blood Purification Therapies for Sepsis. *Blood Purif* 2019; 47(suppl 3): 2–15.
9. <https://www.fda.gov/media/136866/download>. Consulta: 02/02/21
10. Seffera MT., Cottam D., Lui G. Forni L.G., Kielsteina J. T.. Heparin 2.0: A New Approach to the Infection Crisis. *Blood Purif* 2021; 50: 28–34.

11. Snowa T.A.C., Littlewood S., Corredor C., Singera M., Arulkumarana N. Effect of Extracorporeal Blood Purification on Mortality in Sepsis: A Meta-Analysis and Trial Sequential Analysis. *Blood Purif.* 2020; 28: 1-11.

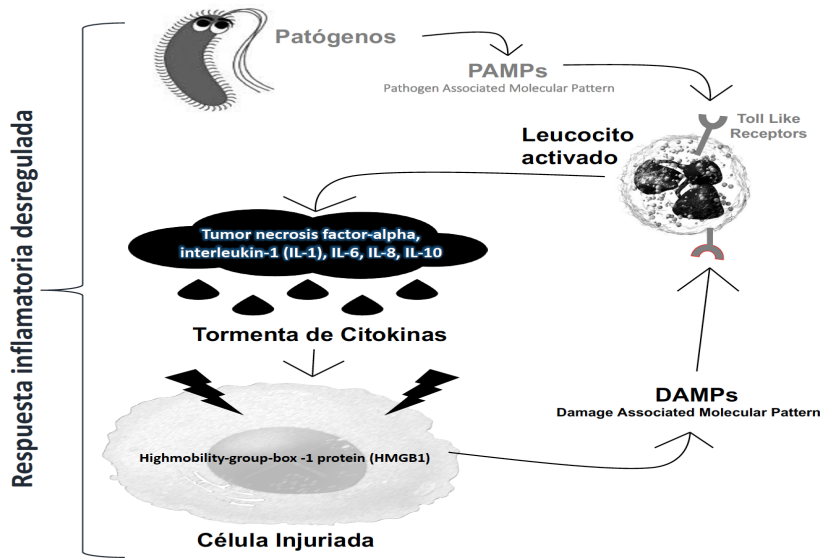


Figura 1. Respuesta inmune desregulada de un huésped a la infección

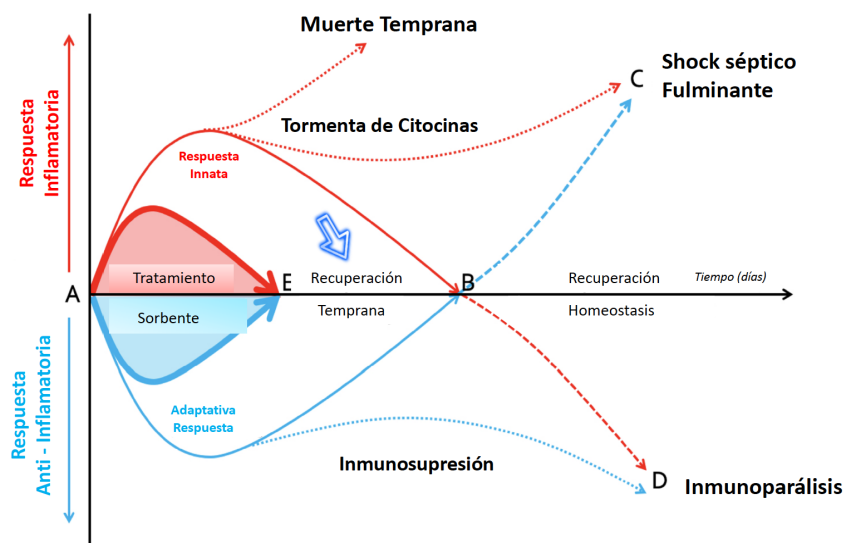


Figura 2. Evolución de la respuesta inmune.



Figura 3. Formas de los sorbentes.

