

COVID-19, shock séptico refractario y terapia extracorpórea de purificación sanguínea con OXIRIS®

GONZALO RAMÍREZ-GUERRERO^{1,2,3},
ROMYNA BAGHETTI-HERNÁNDEZ^{1,3},
CRISTIAN GODOY-TELLO^{1,3},
FRANCISCO VILLAGRÁN-CORTÉS^{1,2,3},
VICENTE TORRES-CIFUENTES^{1,2,3},
OSVALDO GARAY-COLOMA^{1,3}

¹Unidad de Cuidados Críticos,
Hospital Carlos Van Buren.
Valparaíso, Chile.

²Unidad de Diálisis y Trasplante
Renal, Hospital Carlos Van Buren.
Valparaíso, Chile.

³Departamento de Medicina
Interna, Facultad de Medicina,
Universidad de Valparaíso.
Valparaíso, Chile.

Trabajo no recibió
financiamiento.

Los autores declaran no tener
conflictos de interés.

Recibido el 25 de junio de 2021,
aceptado el 25 de marzo de
2022.

Correspondencia a:
Dr. Gonzalo Ramírez Guerrero
San Ignacio #725, Valparaíso.
ramirezguerrero.g@gmail.com

Management of refractory septic shock with blood purification therapy using a special filter. Report of one case

Sepsis is one of the leading causes of death in critically ill patients with COVID-19 and blood purification therapies have a role to immunomodulate the excessive inflammatory response and improve clinical results. One of the devices designed for these therapies is the oXiris® filter, allowing to perform renal replacement therapy combined with selective adsorption of endotoxins and cytokines. We report a 55-year-old male with COVID who developed a septic shock secondary to a sepsis caused by Pseudomonas aeruginosa, refractory to the usual management. A veno-venous continuous hemofiltration was started using the oXiris® filter for 48 hours. Subsequently, there was an improvement in clinical perfusion parameters and a reduction in inflammatory markers. The patient was discharged from the intensive care one month later.

(Rev Med Chile 2022; 150: 266-270)

Key words: Adsorption; Continuous Renal Replacement Therapy; Cytokines; Cytokine Release Syndrome; Shock, Septic.

La sepsis es una de las principales causas de muerte en los pacientes críticos con enfermedad por coronavirus-19 (COVID-19)¹. SARS-CoV-2 puede inducir una tormenta de citoquinas y por tanto una elevación de mediadores inflamatorios, lo cual se asocia a mayor severidad y peor desenlace clínico^{2,3}.

Consensos de expertos y reportes de casos sugieren que las terapias de purificación sanguínea podrían tener un rol en regular la respuesta inflamatoria desbalanceada, mejorando resultados clínicos^{4,5}.

El dispositivo oXiris® (Baxter Investment CO, Ltd) es un filtro de terapias de reemplazo renal

continuas (TRRC) diseñado para técnicas de purificación sanguínea. Está compuesto de una membrana de 3 capas: una matriz de AN69 (poliacrilonitrilo), cubierta por un polímero catiónico (polietilenimina o PEI), y posteriormente saturada con heparina no fraccionada (3.000 UI/m) para disminuir las propiedades pro-trombóticas. Este filtro permite la adsorción de endotoxinas y citoquinas, a través de la capa de PEI, y de la matriz AN69, adicionando al soporte renal, la disminución de mediadores inflamatorios (Figura 1)⁶.

Se presenta y discute el uso de técnica de purificación sanguínea en un paciente con shock séptico refractario a terapia habitual.

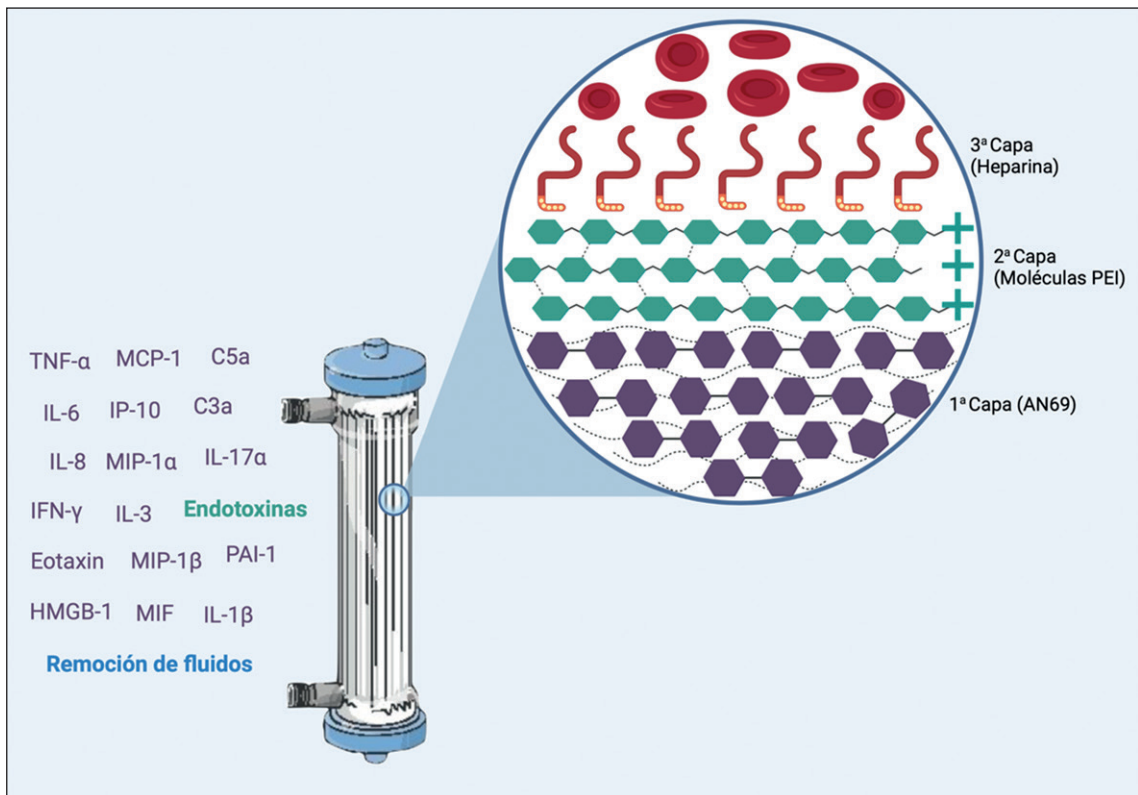


Figura 1. Membrana oXiris®. 3 capas. PEI polietilimina con carga positiva. MCP-1 proteína quimioatrayente de monocitos 1. IP-10 proteína 10 inducible por interferón gamma. MIP-1a proteína inflamatoria de macrófagos. IFN-γ interferón gamma. PAI-1 inhibidor del activador del plasminógeno-1. HMGB-1 proteínas de alta movilidad del grupo 1.

Se contó con la aprobación del consentimiento informado por familiar del paciente y este trabajo fue autorizado por el comité ético científico del servicio de salud de Valparaíso-San Antonio.

Caso clínico

Reportamos el caso de un hombre de 55 años con antecedente de diabetes mellitus 2, con mal control metabólico, ingresado a la unidad de paciente crítico (UPC) para soporte ventilatorio debido a falla respiratoria severa ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ 98) secundaria a neumonía grave por COVID-19, con extenso compromiso pulmonar a la tomografía computada (mayor de 90%), asociado a lesión renal aguda Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 1, no oligúrica, sin otras disfunciones orgánicas. Se utilizó ventilación

mecánica (VM) protectora, asociado a uso de bloqueo neuromuscular, prono y maniobras de reclutamiento, logrando mejoría del intercambio gaseoso alcanzando $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ sobre 200. Junto a lo anterior, se administró corticoides por protocolo RECOVERY⁷. Evolucionó favorablemente de la neumonía por COVID-19. No obstante, a las dos semanas de su ingreso a la unidad, desarrolló una infección del torrente sanguíneo asociada a catéter venoso central por *Klebsiella pneumoniae* productora de β -lactamasas de espectro extendido, requiriendo inicio de tratamiento antibiótico con carbapenémicos, con buena respuesta clínica y de laboratorio.

A los 25 días desde su ingreso a UPC, aún manteniéndose en VM invasiva, manifestó shock séptico dada fiebre persistente mayor a 39°C, refractaria a terapia antipirética física y farmacológica, con inestabilidad hemodinámica (no-

repinefrina a 0,6 ug/kg/min), alteración clínica de la perfusión y lactato 1,4 mmol/L, junto a elevación de parámetros inflamatorios: leucocitosis 18.900, linfopenia 5%, PCR 366 mg/dl, ferritina 4.166 ug/L, LDH 254 U/L y procalcitonina 86 ng/mL. Asociado a lo anterior, presentó deterioro en intercambio gaseoso con deterioro de $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2$ de 306 a 148. AngioTC de tórax sin elementos de tromboembolismo o foco infeccioso nuevo a nivel pulmonar.

Se evaluó a través del monitor ARGOS® (análisis de onda de pulso) visualizando un $\text{IC} > 5$, $\text{RVSI} < 1.200 \text{ dynes} \cdot \text{sec}/\text{cm}^5/\text{m}^2$, $\text{PAM} < 70 \text{ mmHg}$, por lo que recibe reanimación con volumen de acuerdo a predictores dinámicos y antibióticos de amplio espectro. Pese a la reanimación, no se observa mejoría en la perfusión clínica ni en los requerimientos de norepinefrina, progresando con mayor deterioro hemodinámico. Hemocultivos periféricos positivos a *Pseudomonas aeruginosa* con resistencia a carbapenémicos, ajustando el tratamiento antibiótico a cefepime.

Dado shock séptico refractario a tratamiento, se inicia terapia de purificación sanguínea en espera de respuesta antibiótica.

Se realizó hemodiafiltración venovenosa continua (HDFVVC) vía catéter venoso femoral derecho a 40 ml/kg/h con reposición de fluido de reemplazo prefiltrado usando el monitor de TRRC Prismaflex (Baxter) con el filtro oXiris® por 48 h, empleando solo 1 filtro, anticoagulación sistémica con heparina y flujo sanguíneo de 250 ml/min.

Hubo mejoría de parámetros clínicos de perfusión junto al descenso progresivo de

norepinefrina (Figura 2). Los marcadores de inflamación como Procalcitonina y Proteína C Reactiva disminuyeron de 86 a 7,05 ng/ml y 506 a 73 mg/dl respectivamente al finalizar las 48 horas de tratamiento, sin complicaciones asociadas (Tabla 1). Luego de 1 mes de estadía en UCI, es trasladado a unidad de menor complejidad para continuar manejo.

Tabla 1. Línea de tiempo de valores clínicos y de laboratorio

Días	0	1	2	3
Natremia (mmol/L)	137	140	139	141
Lactato (mmol/L)	1,4	0,9	0,9	0,8
Ferritina	4.166	2.259	2.213	1.573
Fósforo (U/L)	4,0	2,0	1,6	2,5
*RVSI (din-seg-m ² /cm ⁵)	1.539	2.002	2.273	2.002
Creatinina (mg/dL)	1,2	0,86	0,6	0,6
Proteína C Reactiva (mg/L)	506	422	195	73
Procalcitonina (ng/mL)	86	59	7,05	N/D
Leucocitos $\times 10^3/\mu\text{L}$	18.900	16.100	16.700	11.600
Temperatura °C	39,9	36	36,2	37,2
Pa/FIO_2	148	194	216	260

RVSI: Resistencia vascular sistémica indexada. N/D: No datos.

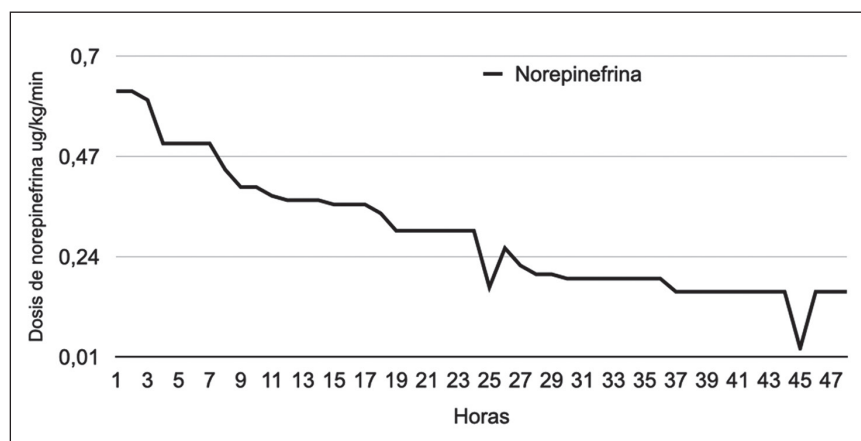


Figura 2. Dosis de norepinefrina durante terapia con oXiris®.

Discusión

En pacientes con COVID-19 críticos, la incidencia de infecciones secundarias es frecuente, describiendo un rango de incidencia de 5% hasta 30%, siendo la bacteriemia y la infección de tracto respiratorio inferior las más reportadas^{8,9}. La combinación de drogas inmunosupresoras y la inmunosupresión inducida por SARS-CoV-2 son fenómenos que explicarían estos eventos⁹.

Las terapias de purificación sanguínea tienen un rol relevante en la remoción de citoquinas y endotoxinas en pacientes con sepsis y COVID-19 en estados hiperinflamatorios, demostrando inmunomodular la respuesta inflamatoria maladaptativa con un respaldo fisiopatológico^{6,10}.

En este grupo de terapias, la hemofiltración y adsorción puede remover citoquinas y potencialmente inmunomodular el curso de una sepsis severa, mejorando la microcirculación¹¹. Un estudio "in vitro" comparó distintas técnicas de purificación sanguínea (Toray, Cytosorb y oXiris®), reportando que el filtro oXiris® es capaz de remover citoquinas y endotoxinas a diferencias de los otros dos dispositivos, generando una mejor respuesta hemodinámica, metabólica y respiratoria en estudios animales^{12,13}.

Estudios clínicos también han mostrado una reducción significativa en mediadores inflamatorios y endotoxinas, asociándose a un beneficio en hemodinamia, puntuación SOFA, dosis de vasopresores y mejoría en disfunción orgánica, actuando como terapia puente para la estabilización de pacientes críticos hasta que otro tipo de terapias como antibióticos y/o cirugía logren su efecto¹⁴⁻¹⁷.

Creemos que una pieza clave de estas terapias es el momento en que las iniciamos, tal como lo reportó el análisis post-hoc del estudio EUPHRATES en el subgrupo de pacientes con actividad de endotoxinas entre 0,6 y 0,89¹⁸, posiblemente el período crítico donde estas terapias extracorpóreas podrían ser beneficiosas. A pesar de no cuantificar este valor en nuestro caso, la terapia se inició a las 12 h de manifestado el nuevo episodio infeccioso, considerándolo un inicio precoz.

El beneficio de Oxiris® es la posibilidad de realizar terapia de reemplazo renal combinado con adsorción selectiva de endotoxinas y citoquinas de forma segura sin requerir nuevos equipos distintos a los utilizados para las terapias continuas

convencionales y con menor costo, por lo que deben ser consideradas de forma precoz en el perfil de pacientes COVID-19 críticos cursando con un shock séptico refractario para mejorar sus resultados clínicos, incluso en los que no presenten deterioro de la función renal.

No encontramos información respecto a la utilización de Oxiris en Chile, por lo que creemos relevante reportar nuestra experiencia. No obstante, se han reportado experiencias en la utilización de técnicas de purificación sanguínea para estabilización hemodinámica en COVID-19 con otras membranas sin capacidad adsorptiva y con buenos resultados¹⁹.

Conclusiones

El shock séptico es una complicación frecuente en COVID-19, relacionándose directamente con el pronóstico y contribuyendo a un incremento en la mortalidad en COVID-19. El tratamiento con terapias de purificación sanguínea es una herramienta para considerar en el arsenal de tratamiento en este perfil de pacientes con COVID-19 complicados con shock séptico.

Agradecimientos: El equipo agradece a la Dra. Anita Zurita Poza por su excelente asistencia técnica.

Referencias

1. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving sepsis campaign: Guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus diseases 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 2020; 46(5): 854-887.
2. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis* 2020; 71(15): 762-8.
3. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395 (10223): 497-506.
4. Ronco C, Reis T, Husain-Syed F. Management of acute kidney injury in patients with COVID-19. *Lancet* 2020; 8(7): 738-42.

5. Ramírez-Guerrero G, Torres V, Baghetti R, Villagrán F, Rojas S, Oliva R, et al. Early cytokine removal in critical COVID-19 patients with extracorporeal therapies (HA-380 plus High volume hemofiltration) May prevent progression of acute respiratory distress syndrome: Case Report. *Blood Purif* 2020; 2: 1-3.
6. Villa G, Romagnoli S, De Rosa S, Greco M, Resta M, Pomarè D, et al. Blood purification therapy with a hemodiafilter featuring enhanced adsorptive properties for cytokine removal in patients presenting COVID-19: a pilot study. *Crit Care* 2020; 24 (1): 605.
7. RECOVERY Collaborative Group, Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, et al. Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021 25; 384(8): 693-704
8. Giacobbe DR, Battaglini D, Ball L, Brunetti I, Bruzzone B, Codda G, et al. Bloodstream infections in critically ill patients with COVID19. *Eur J Clin Invest*. 2020; 50(10):e13319
9. Ripa M, Galli L, Poli A, Oltolini C, Spagnuolo V, Mastrangelo A, et al. Secondary infections in patients hospitalized with COVID-19: incidence and predictive factors. *Clin Microbiol Infect*. 2021; 27(3): 451-7.
10. Ronco C, Reis T, De Rosa S. Coronavirus epidemic and extracorporeal therapies in intensive care: si vis pacem para bellum. *Blood Purif* 2020; 49(3): 255-8.
11. Ruiz C, Hernandez G, Godoy C, Downey P, Andresen M, Bruhn A. Sublingual microcirculatory changes during high-volume hemofiltration in hyperdynamic septic shock patients. *Crit Care* 2010; 14(5): R170.
12. Rimmelé T, Assadi A, Cattenoz M, Desebbe O, Lambert C, Boselli E, et al. High-volume haemofiltration with a new haemofiltration membrane having enhanced adsorption properties in septic pigs. *Nephrol Dial Transplant*. 2009; 24(2): 421-7.
13. Malard B, Lambert C, Kellum JA. In vitro comparison of the adsorption of inflammatory mediators by blood purification devices. *Intensive Care Med Exp*. 2018; 6(1):12.
14. Tan HK, Kaushik M, Tan CW, Liew ZH, Teo SH, Loo CM, et al. Augmented adsorptive blood purification during continuous veno-venous haemodiafiltration in a severe septic, acute kidney injury patient: Use of oXiris(R): A single centre case report. *Blood Purif* 2019; 47: 1-6.
15. Zhang L, Yan Tang GK, Liu S, Cai J, Chan WM, Yang Y, et al. Hemofilter with adsorptive capacities: Case report series. *Blood Purif* 2019; 47:1-6.
16. Lumlertgul N, Srisawat N. The haemodynamic effects of oXiris haemofilter in septic shock patients requiring renal support: A single-centre experience. *Int J Artif Organs* 2020; 44: 17-24.
17. Schwindenhammer V, Girardot T, Chaulier K, Grégoire A, Monard C, Hurliaux L, et al. oXiris® use in septic shock: experience of two French centres. *Blood Purif* 2019; 47:1-7.
18. Klein DJ, Foster D, Walker PM, Bagshaw SM, Mekonnen H, Antonelli M. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med* 2018; 44(12): 2205-12.
19. Ramírez-Guerrero G, Baghetti-Hernandez R, Torres-Cifuentes V, Villagrán Cortes F, Rojas Doll S, Garay Coloma O. High-volume hemofiltration and COVID-19: "don't forget the old". *Int Urol Nephrol* 2021. doi: 10.1007/s11255-021-03022-2. Epub ahead of print.